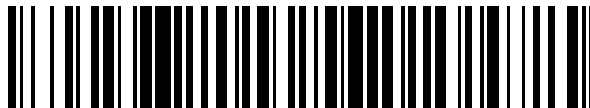


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 209**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)
C07D 307/20 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08869426 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2231628**

54 Título: **Inhibidores del citocromo P450**

30 Prioridad:

04.01.2008 US 19079 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.12.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ;
HUI, HON CHUNG;
LIU, HONGTAO y
XU, LIANHONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 555 209 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del citocromo P450

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere en general a compuestos y a composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco coadministrado, y a su uso en métodos de modificación, por ejemplo, de mejora, de la farmacocinética de un fármaco mediante la coadministración de los compuestos con el fármaco.

10

Antecedentes de la invención

El metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450 es uno de los mecanismos principales del metabolismo de fármacos. Puede ser difícil mantener los niveles en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces de los fármacos que son metabolizados rápidamente por las enzimas del citocromo P450. En consecuencia, los niveles en plasma sanguíneo de los fármacos que son susceptibles a la degradación enzimática del citocromo P450 pueden mantenerse o mejorarse mediante la coadministración de inhibidores del citocromo P450, mejorando de este modo la farmacocinética del fármaco.

15

20

Mientras se sabe que ciertos fármacos inhiben las enzimas del citocromo P450, tales como aquellos desvelados en los documentos US 5.567.823 y US 2006/0199851, son deseables más inhibidores y/o inhibidores mejorados de la citocromo P450 monooxigenasa. En particular, sería deseable tener inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa que no tengan una actividad biológica apreciable distinta de la inhibición del citocromo P450. Dichos inhibidores pueden ser útiles para minimizar la actividad biológica indeseable, por ejemplo, los efectos secundarios.

25

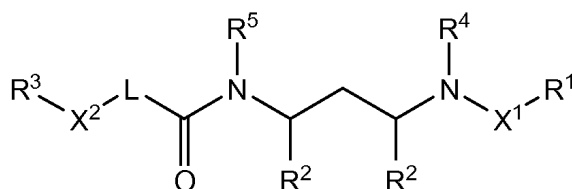
Además, sería deseable tener inhibidores de la P450 monooxigenasa que carezcan, o que tengan un nivel reducido, de actividad inhibidora de la proteasa significativa. Dichos inhibidores pueden ser útiles para mejorar la eficacia de los fármacos antirretrovirales, mientras que reducen la posibilidad de inducir la resistencia viral, especialmente contra los inhibidores de la proteasa.

30 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la presente solicitud se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que modifican, por ejemplo, mejoran, la farmacocinética de un fármaco coadministrado, por ejemplo, mediante la inhibición de la citocromo P450 monooxigenasa.

35

En una realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I,



Fórmula I

40 o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-O-, -S(O)- y -S(O)₂-, -C(O)NR⁶-;

X² se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NR⁶-C(O)-NR⁶-, -OC(O)NR⁶-, -NR⁶- y -NR⁶C(O)O-;

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace covalente, alquileo y -CHR⁷-;

45

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano, heteroarilalquilo no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo, y heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano;

50

un R² es bencilo no sustituido y el otro R² es H o alquilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo no sustituido; tetrahidrofuranilo no sustituido; tiazolilo no sustituido, tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano; tiazolilmetilo no sustituido y tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano;

55

R⁴ es H o alquilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo y bencilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, bencilo, alcoxi, benciloxi, -O-CH₂-piridilo,

halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo; y
 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido y heterociclicualquilo.

5 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco, comprendiendo dicho método la administración a un paciente tratado con dicho fármaco, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o de una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente, comprendiendo dicho método la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad del compuesto de Fórmula I, o de una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

20 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de, al menos uno o más agentes terapéuticos adicionales que son metabolizados por la citocromo P450 monooxigenasa y son adecuados para el tratamiento de una infección viral, por ejemplo, el VIH, para su uso en un método para tratar una infección viral, por ejemplo, el VIH.

25 En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 30 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y
- 35 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.

Descripción detallada

40 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas reivindicaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Definiciones

45 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se utilizan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

50 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de nombre comercial y el o los ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

55 Como se utilizan en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significan un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, éster o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo o un derivado fisiológicamente funcional del mismo. De forma similar, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

60 "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),

4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃).

5 "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-O-CH₂CH₃ o OEt), *t*-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -O*t*Bu) y similares.

15 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

20 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, *sp*². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

25 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₂) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

30 "Alquileno" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena ramificada o lineal, o cíclico, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

40 "Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena ramificada o lineal, o cíclico, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

45 "Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena ramificada o lineal, o cíclico, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino parental. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

50 "Amino" significa un -NH₂ o un grupo -NR₂ en el que los grupos "R" son independientemente H, grupos alquilo, carbociclilo (sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos cicloalquilo y arilo saturados o parcialmente insaturados), heterociclilo (sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos heterocicloalquilo y heteroarilo saturados o insaturados), arilalquilo (sustituidos o no sustituidos) o arilalquilo (sustituidos o no sustituidos). Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(alquilo), -NH(carbociclilo), -NH(heterociclilo), -N(alquilo)₂, -N(carbociclilo)₂, -N(heterociclilo)₂, -N(alquil)(carbociclilo), -N(alquil)(heterociclilo), -N(carbocicilil)(heterociclilo), etc., en donde el alquilo, el carbociclilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos o sin sustituir y pueden ser como se definen y se describen en el presente documento. Amino "sustituido" o "protegido" significa un aminoalquilo como se describe y se define en el presente documento en el que un H del grupo amino se reemplaza por, por ejemplo, grupos acilo, por ejemplo, grupos protectores de amina convencionales tales como carbamato de 9-fluorenilmetilo ("Fmoc"), carbamato de *t*-butilo ("Boc"), carbamato de bencilo ("Cbz"), acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, trifenilmetilo, *p*-toluenosulfonilo ("tosilo"), metilsulfonilo ("mesilo"), etc.

65 "Aminoalquilo" significa un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza por un radical amino como se define y se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de aminoalquilo incluyen -CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂-

NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, etc. Aminoalquilo "sustituido" o "protegido" significa un aminoalquilo como se describe y se define en el presente documento en el que el H del grupo amino se reemplaza por, por ejemplo, grupos acilo, por ejemplo grupos protectores de amina convencionales tales como 9-fluorenilmetilcarbamato ("Fmoc"), *t*-butilcarbamato ("Boc"), bencilcarbamato ("Cbz"), acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, trifenilmetilo, *p*-toluenosulfonilo ("tosilo"), metilsulfonilo ("mesilo"), etc.

"Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno (por ejemplo, el fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalqueniilo" se refiere a un radical alqueniilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², se reemplaza por un radical arilo. La porción arilo del arilalqueniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la parte alqueniilo del arilalqueniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueniilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalqueniilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueniilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

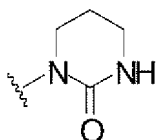
"Ariilalquiniilo" se refiere a un radical alquiniilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp, se reemplaza por un radical arilo. La porción arilo del arilalquiniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento y la porción alquiniilo del arilalquiniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquiniilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquiniilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquiniilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido", en referencia al alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", significa un alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -NHS(=O)₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂O, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, un heterociclo o un resto de grupo protector o de profármaco. Los grupos alquilenilo, alqueniilo y alquiniilo también pueden estar sustituidos de forma similar. Cuando se indica el número de átomos de carbono para un grupo sustituido, el número de átomos de carbono se refiere al grupo, no al sustituyente (a menos que se indique lo contrario). Por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ sustituido se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄, que puede estar sustituido con grupos que tienen más de, por ejemplo, 4 átomos de carbono.

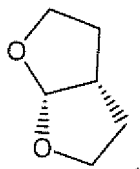
El término "profármaco" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacéutica, es decir, el principio activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o una reacción o reacciones químicas metabólicas. Un profármaco es, por tanto, un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I deben seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I que tienen dicha estabilidad se contemplan como pertenecientes al alcance de la presente invención.

- "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula parental se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula parental se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una alquilamina (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.) o un éter tioalquílico (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂) o un grupo alquiltiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- "Heterociclo" o "heterociclilo" como se utilizan en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en donde uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes desvelados en el presente documento incluyendo los grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



- Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo con el azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naffiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolilo, isatinoilo y bis-tetrahydrofuranilo:



- A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofuranilo, tiofuranilo, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de un azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen el 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.
- A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β-carbolina. Aún más normalmente, los

heterociclos unidos a nitrógeno incluyen el 1-aziridilo, 1-azettedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

5 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileneno-). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclil- CH_2 -, heterociclil- $CH(CH_3)$ -, heterociclil- CH_2CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, en donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

20 "Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno-). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

30 "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno-). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

45 "Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos aquellos enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

50 "Carbociclo" o "carbociclilo" se refieren a un anillo saturado (es decir, un cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, el cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono cuando es un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono cuando es un biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono cuando es un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, todavía más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro-fusionado. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-Ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitantes de biciclo carbociclos incluyen el naftilo.

60 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un cicloalquilo o carbociclilo como se define en el presente documento.

65 "Ariheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido ya sea a un átomo de carbono o a un heteroátomo) se ha reemplazado por un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, a condición de que el grupo ariheteroalquilo

resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilen de las fórmulas generales anteriores puede estar sustituido adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en el presente documento.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isaquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

El término "opcionalmente sustituido", en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido), se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

"Ac" significa acetilo (-C(O)CH₃).

"Ac₂O" significa anhídrido acético.

"DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).

"DIBAL" significa hidruro de diisobutilaluminio.

"DMAP" significa dimetilaminopiridina.

"EDC" significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

"Et" significa etilo.

"EtOAc" significa acetato de etilo.

"HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol.

"Me" significa metilo (-CH₃).

"MeOH" significa metanol.

"MeCN" significa acetonitrilo.

"Pr" significa propilo.

"i-Pr" significa isopropilo (-CH(CH₃)₂).

"i-PrOH" significa isopropanol.

"ta" o "TA" significa temperatura ambiente.

"TFA" significa ácido trifluoroacético.

"THF" significa tetrahidrofurano.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como la electroforesis y la cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El modificador "aproximadamente", utilizado en relación con una cantidad, incluye el valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento siguen generalmente el S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y el Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz plano-polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para representar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de rotación de la luz plano-polarizada por el compuesto, (-) o l significa que el

compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se refiere a una mezcla racémica o a un racemato, que puede producirse cuando no ha habido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químicos. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen los restos profármacos y los grupos químicos protectores.

Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos y utilizados, y se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos de síntesis, es decir, las vías o los métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión en cuanto a qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo químico protector "GP" dependerá de la química de la reacción de la que se protegen (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos GP no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples GP. En general, los grupos GP se utilizarán para proteger grupos funcionales tales como los grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para evitar de este modo reacciones secundarias o, de otro modo, para facilitar la eficiencia de la síntesis. El orden de desprotección para proporcionar grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se encuentren, y puede producirse en cualquier orden según se determine por el experto en la materia.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores de los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen los "grupos formadores de éteres o ésteres". Los grupos formadores de éteres o ésteres son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis que se exponen en la presente memoria. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y de tio no son grupos formadores de éteres ni de ésteres, como se entenderá por aquellos expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amidas y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular, el Capítulo 1, *Protecting Groups: An Overview*, páginas 1-20, el Capítulo 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, páginas 21-94, el Capítulo 3, *Diol Protecting Groups*, páginas 95-117, el Capítulo 4, *Carboxyl Protecting Groups*, páginas 118-154, el Capítulo 5, *Carbonyl Protecting Groups*, páginas 155-184. Para grupos protectores del ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos véase Greene como se expone a continuación. Dichos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos protectores formadores de éteres y ésteres

Los grupos formadores de ésteres incluyen: (1) grupos formadores de ésteres de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforiato, ésteres de fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de ésteres de carboxilo y (3) grupos formadores de ésteres de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la invención

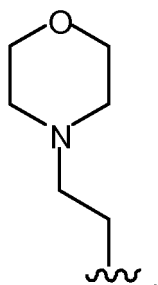
También se desvelan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la divulgación incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican normalmente mediante la preparación de un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³), administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, un ratón, una cobaya, un mono o al hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente aproximadamente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen

actividad anti-infecciosa propia.

Compuestos de Fórmula I

- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es fenilo monosustituido.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es 4-aminofenilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es tiazolilo sustituido o no sustituido.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo definidos o desvelados en el presente documento.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es tiazol-5-ilmetilo.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
 En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I, como se describe en el presente documento.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, al menos un R² es H.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, al menos un R² es alquilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, un R² es bencilo no sustituido y el otro R² es H.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, un R² es bencilo no sustituido y el otro R² es alquilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -C(O)-O-.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -S-(O).
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -S(O₂)-.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -C(O)NR⁶-.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -NR⁶C(O)-.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -C(O)NH-.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X¹ es -C(O)N(alquilo)-.
 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -O-.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NR⁶-C(O)-NR⁶-.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NR⁶-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NH-C(O)-NR⁶-.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(alquil)-C(O)-N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(alquil)-C(O)-NH-.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(cicloalquil)-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NH-C(O)-N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NH-C(O)-N(cicloalquilo)-.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NH-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NH-.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(cicloalquilo)-.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -OC(O)NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -OC(O)NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -OC(O)N(alquilo)-.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -OC(O)N (cicloalquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NR⁶C(O)O-.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -NHC(O)O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(alquil)C(O)O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X² es -N(cicloalquil)C(O)O-.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es un enlace covalente.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción alquilo es cualquier alquileo como se describe o se define en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es cualquier heterociclilo como se define en el presente documento.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es un grupo morfolinilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -CHR⁷- y R⁷ es:
- 55



- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es un alquileo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tetrahidrofuranilo no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tetrahidrofuran-3-ilo.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazol-5-ilmetilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazol-4-ilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es 2-isopropiltiazolil-4-ilmetilo.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es alquilo.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es 2-metilpropilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es n-propilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es H.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es 2-metilpropilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es n-propilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, bencilo, alcoxi, benciloxi, -O-CH₂-piridilo, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁵ es bencilo sustituido con halo.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ y R⁵ son diferentes.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ y R⁵ son iguales.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, uno de entre R⁴ y R⁵ es H.
- 65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R⁴ es H y R⁵ es bencilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo monosustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-(4-aminofenilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazol-5-ilmetilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-fenilo sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-fenilo monosustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-(4-aminofenilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-fenilo monosustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-(4-aminofenilo).
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, -X¹-R¹ es -S(O₂)-heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste

en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo monosustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -(4-aminofenilo).

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazol-4-il)metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-ilo).
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidrofurano-3-ilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el sustituyente tiazolilmetilo es un grupo alquilo.
- 65

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6-(2\text{-isopropiltiazolil-4-il})$ metilo sustituido.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es morfolinilalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es morfolinilalquilo.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es morfolinilalquilo.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es morfolinilalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6-(2\text{-isopropiltiazolil-4-il})$ metilo y R^7 es morfolinilalquilo.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

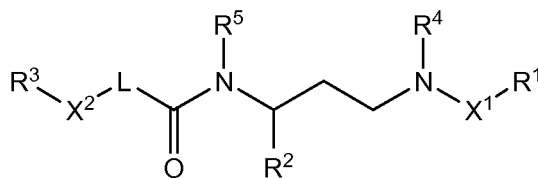
35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6-(2\text{-isopropiltiazolil-4-il})$ metilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la estructura de Fórmula Ia:



Ia

50

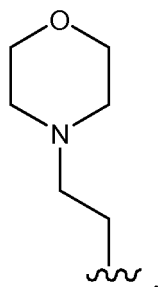
en donde X^1 , X^2 , L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R^2 es bencilo no sustituido.

55

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X^1 es $-C(O)-O-$.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X¹ es -S(O)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X¹ es -S(O₂)-.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X¹ es -C(O)NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X¹ es -C(O)NH-.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X¹ es -C(O)N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NR⁶-C(O)-NR⁶-.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NR⁶-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NH-C(O)-NR⁶-.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -N(alquil)-C(O)-(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -N(alquil)-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NH-C(O)-N(alquilo)-.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NH-C(O)-NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -OC(O)NR⁶-.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -OC(O)NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -OC(O)N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NR⁶C(O)O-.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NHC(O)O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -N(alquil)C(O)O-.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, X² es -N(alquilo)-.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es un enlace covalente.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción alquilo es cualquier alquileo como se define o se describe en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es cualquier heterociclilo como se define en el presente documento.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es un grupo morfolinilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, L es -CHR⁷- y R⁷ es:



En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es fenilo monosustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es 4-aminofenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos definidos o desvelados en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R¹ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tetrahidrofuranilo no sustituido.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tetrahidrofuran-3-ilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazolilo sustituido o no sustituido.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R³ es (2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ es H.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ es alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ es 2-metilpropilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es alquilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es 2-metilpropilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁵ es bencilo sustituido con halo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ son diferentes.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ son iguales.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, uno de entre R⁴ y R⁵ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, R⁴ es H y R⁵ es bencilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido o no sustituido.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo monosustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-(4-aminofenilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilo definidos o desvelados en el presente documento.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazol-5-ilmetilo.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo monosustituido.

- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -(4-aminofenilo).

- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo descritos o desvelados en el presente documento.

- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.

- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo sustituido o no sustituido.

- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo monosustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -(4-aminofenilo).

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo descritos o desvelados en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.

- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido o no sustituido.

- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo monosustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -(4-aminofenilo).

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos descritos o desvelados en el presente documento.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es cualquiera de los grupos heteroarilo definidos o desvelados en el presente documento y el sustituyente es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazol-4-il)metilo.

50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.

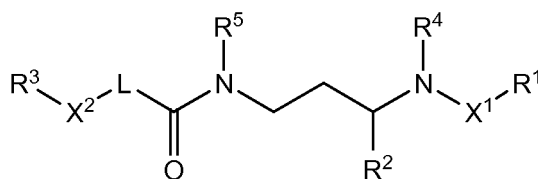
65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N(\text{alquil})$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N(\text{alquil})-C(O)-N(\text{alquil})$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidrofurano-3-ilo).
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el sustituyente tiazolilmetilo es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es morfolinilalquilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es morfolinilalquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es morfolinilalquilo.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es morfolinilalquilo.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo y R^7 es morfolinilalquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.
- 60 En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la estructura de Fórmula Ib:



Ib

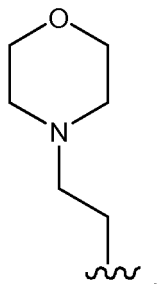
en donde X¹, X², L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R² es bencilo no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -C(O)-O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -S(O)-.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -S(O₂)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -C(O)NR⁶-.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -C(O)NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X¹ es -C(O)N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -O-.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NR⁶-C(O)-NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NR⁶-C(O)-NH-.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NH-C(O)-NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -N(alquilo)-C(O)-(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -N(alquilo)-C(O)-NH-.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NH-C(O)-N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NH-C(O)-NH-.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -OC(O)NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -OC(O)NH-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -OC(O)N(alquilo)-.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NR⁶C(O)O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NHC(O)O-.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -N(alquilo)C(O)O-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NR⁶-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -NH-.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, X² es -N(alquilo)-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es un enlace covalente.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es -CHR⁷-, en donde R⁷ es heterociclilalquilo, cuya porción alquilo es cualquier alquileno como se define o se describe en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es $-\text{CHR}^7-$, en donde R^7 es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es cualquier heterociclilo como se define en el presente documento.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es $-\text{CHR}^7-$, en donde R^7 es heterociclilalquilo, cuya porción heterociclilo es un grupo morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, L es $-\text{CHR}^7-$ y R^7 es:



10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es fenilo monosustituido.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es 4-aminofenilo.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos definidos o desvelados en el presente documento.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-\text{CH}_2-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es tiazol-5-ilmetilo.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^1 es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo no sustituido.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tetrahydrofuranilo no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tetrahydrofuran-3-ilo.

50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R^3 es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R³ es tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R³ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R³ es tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R³ es (2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ es alquilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ es 2-metilpropilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁵ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁵ es alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁵ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁵ es 2-metilpropilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ y R⁵ son diferentes.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ y R⁵ son iguales.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, uno de entre R⁴ y R⁵ es H.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, R⁴ es H y R⁵ es bencilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo monosustituido.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-(4-aminofenilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos definidos o desvelados en el presente documento.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, -X¹-R¹ es -C(O)-O-heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo monosustituido.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -(4-aminofenilo).

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo descritos o desvelados en el presente documento.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo monosustituido.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -(4-aminofenilo).

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo descritos o desvelados en el presente documento.

50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.

55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.

60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

65 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-S(O_2)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo monosustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -(4-aminofenilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos descritos o desvelados en el presente documento.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es $-CH_2-$.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^1-R^1$ es $-C(O)NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazol-4-il)metilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-N$ (alquil)-(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)- $C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazol-5-ilmetilo.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH-C(O)-N(CH_3)-(2\text{-isopropiltiazolil-4-il})$ metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-N$ (cicloalquil)-tiazolilmetilo y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65

- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-NH$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O-C(O)-N$ (alquil)-tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2R^3$ es $-NR^6-C(O)-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo).
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -(tetrahidrofurano-3-ilo).
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-X^2-R^3$ es $-O$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 65

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el sustituyente tiazolilmetilo es un grupo alquilo.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es morfolinilalquilo.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es morfolinilalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo sustituido en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es morfolinilalquilo.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es morfolinilalquilo.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es morfolinilalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo y R^7 es morfolinilalquilo.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilo en donde el tiazolilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido o sin sustituir y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazol-5-ilmetilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

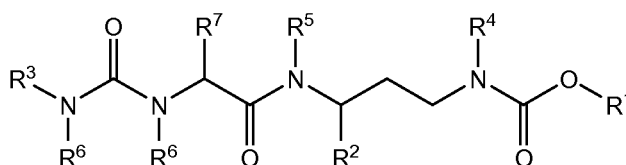
40 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -tiazolilmetilo en donde el tiazolilmetilo está sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo y R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib, $-L-X^2-R^3$ es $-CHR^7-NR^6-C(O)-NR^6$ -(2-isopropiltiazolil-4-il)metilo en donde R^7 es $-CH_2CH_2$ -morfolinilo.

50 En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la estructura de Fórmula II:



II

55 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es fenilo monosustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es 4-aminofenilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquileo definidos o descritos en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es tiazol-5-ilmetilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R¹ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R² es bencilo no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazolilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazol-5-ilmetilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R³ es (2-isopropiltiazol-4-il) metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ es H.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ es alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ es 2-metilpropilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es H.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es alquilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es 2-metilpropilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁵ es bencilo sustituido con halo.

5

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ y R⁵ son diferentes.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ y R⁵ son iguales.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, uno de entre R⁴ y R⁵ es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁴ es H y R⁵ es bencilo sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, al menos un R⁶ es H.

15

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, al menos un R⁶ es alquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, un R⁶ es H y el otro R⁶ es alquilo.

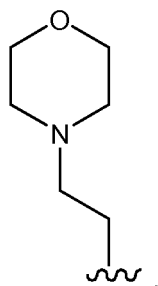
20 En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁷ es heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁷ es heterociclilalquilo no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁷ es heterociclilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

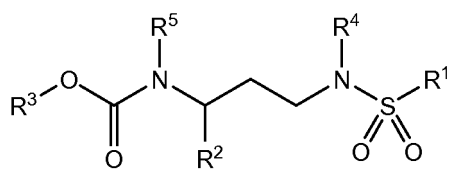
25

En otra realización de los compuestos de Fórmula II, R⁷ es:



30

En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen la estructura de Fórmula III:



III

35 en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es fenilo monosustituido.

40

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es 4-aminofenilo.

45

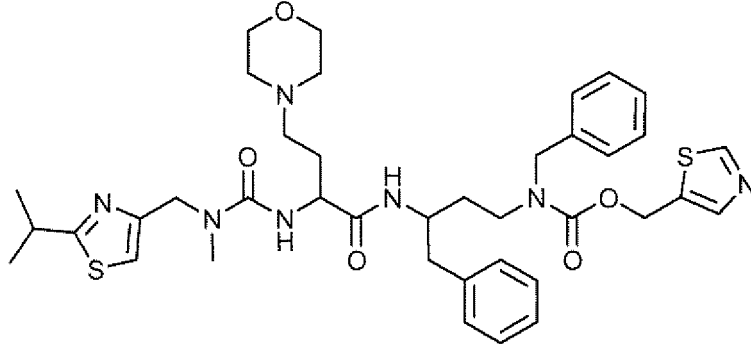
En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es cualquiera de los grupos alquilenos definidos o desvelados en el presente documento

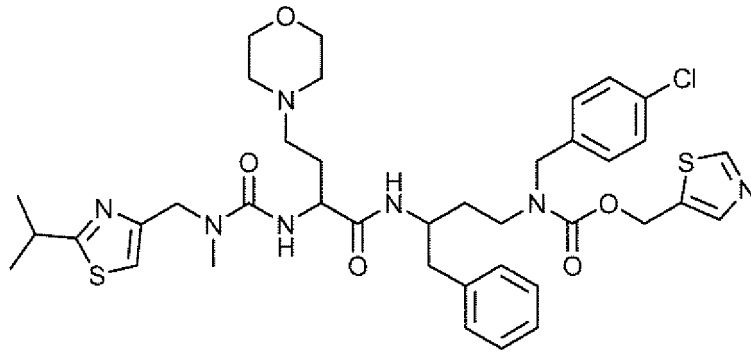
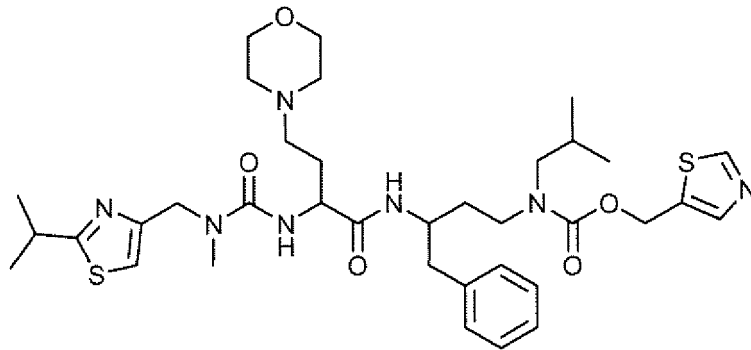
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción alquilo del mismo es -CH₂-.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- 10 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es heteroarilalquilo sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R¹ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R² es bencilo no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo no sustituido.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furan-3-ilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tetrahidrofuranilo no sustituido.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tetrahidrofurano-3-ilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ está sustituido o tiazolilo no sustituido.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tiazolilmetilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tiazolilmetilo sustituido.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R³ es tiazolilmetilo sustituido y el sustituyente es un grupo alquilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ es alquilo.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ es cualquiera de los grupos alquilo descrito o desvelados en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ es 2-metilpropilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁵ es H.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁵ es alquilo.
- 55 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁵ es cualquiera de los grupos alquilo descritos o desvelados en el presente documento.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁵ es 2-metilpropilo.
- 60 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ y R⁵ son diferentes.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R⁴ y R⁵ son iguales.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula III, uno de entre R⁴ y R⁵ es H.
- 65 En otra realización de los compuestos de Fórmula III, al menos un R⁶ es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula III, al menos un R⁶ es alquilo.

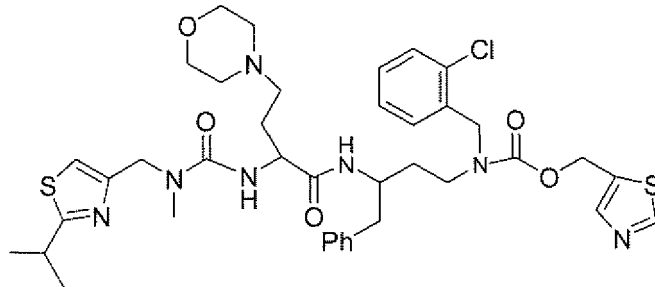
En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una de las siguientes estructuras:

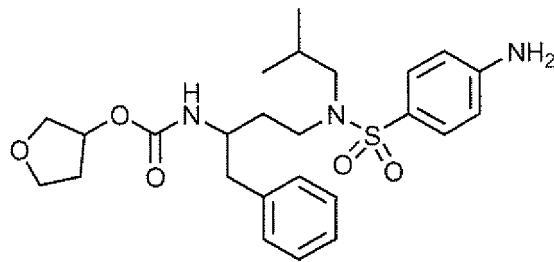
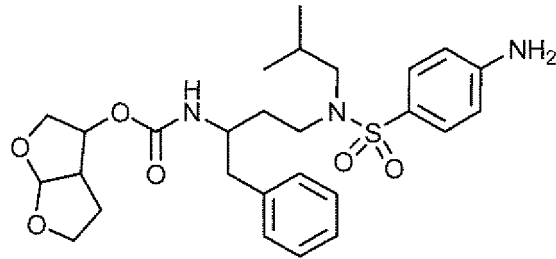
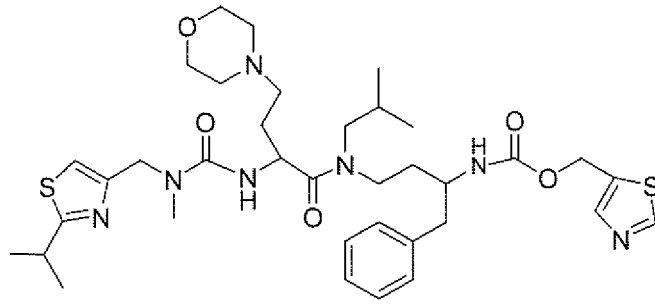


5

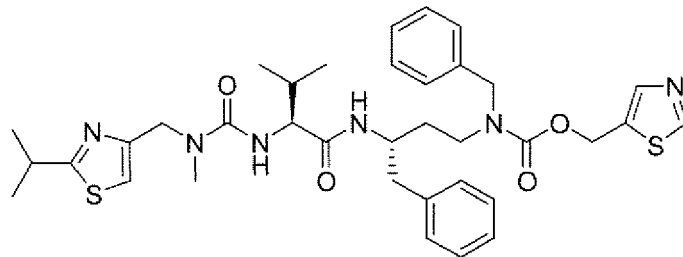


10

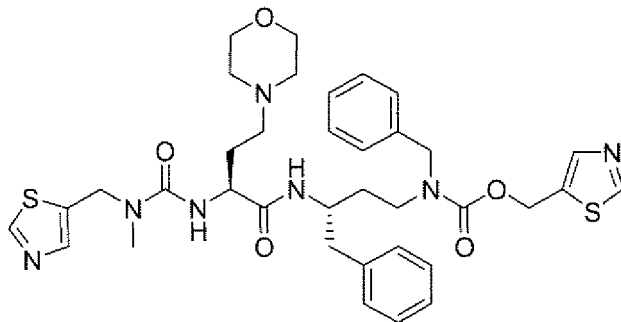




5

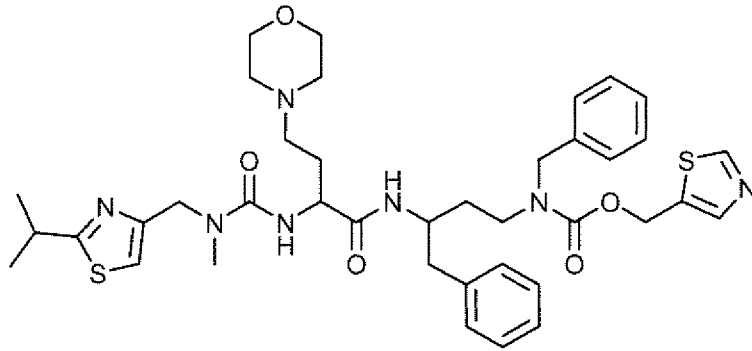


10 y

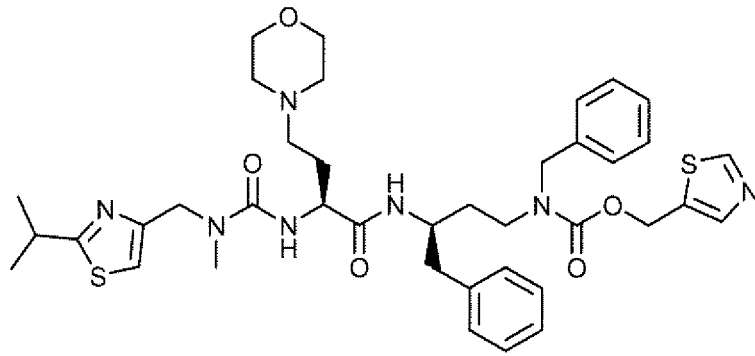


incluyendo los estereoisómeros o las mezclas de estereoisómeros de los mismos

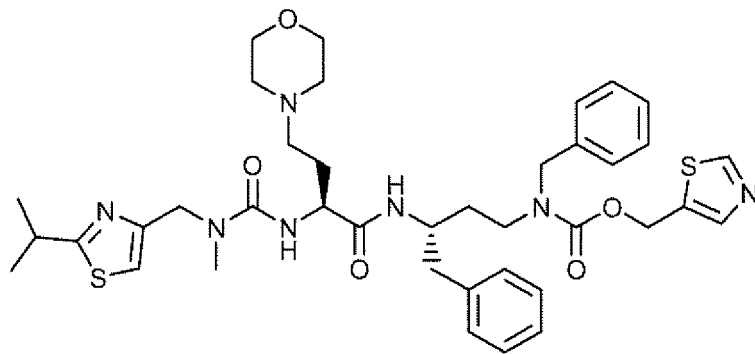
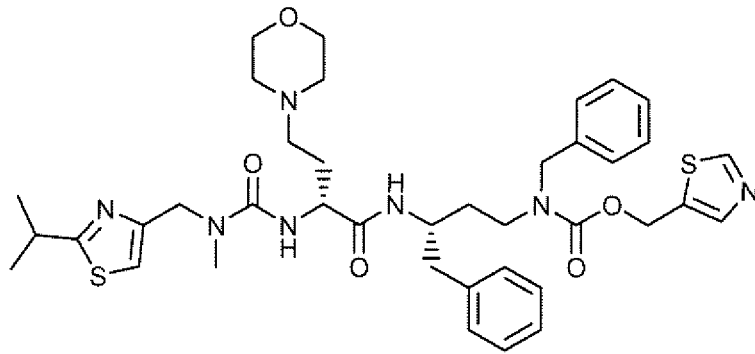
15 Un experto en la materia reconocerá que los estereoisómeros o las mezclas de estereoisómeros de los compuestos de la presente solicitud incluyen los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros. Por ejemplo, para:



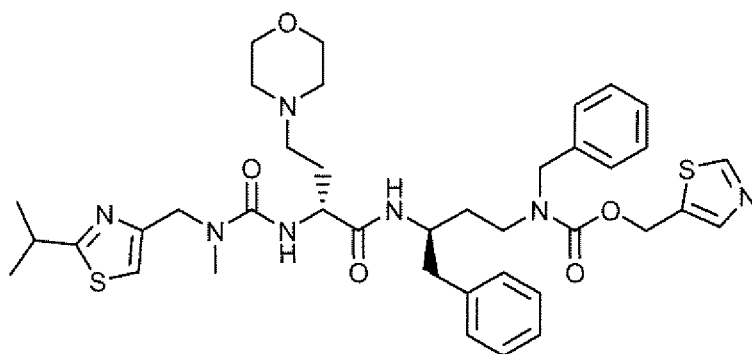
los estereoisómeros contemplados incluyen al menos:



5

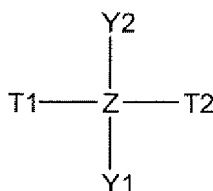


10



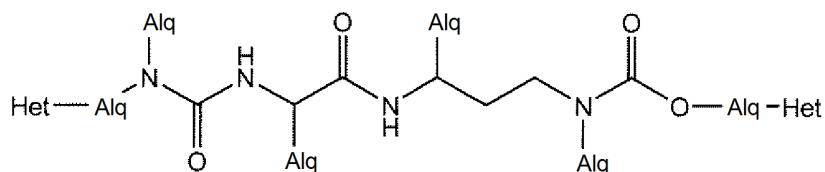
así como las mezclas de dos o más de estos estereoisómeros.

- 5 En otra realización más, los compuestos de Fórmula I se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 6) como compuestos de Fórmula general IV:



Fórmula IV

- 10 Los compuestos de fórmula general IV se representan como una estructura "central" (Z) sustituida con cuatro restos T1, T2, Y1 e Y2. Las estructuras centrales Z se representan en la Tabla 1. Los puntos de unión de T1, T2, Y1 e Y2 se indican en cada una de las estructuras centrales representadas en la Tabla 1. Las Tablas 2-5, respectivamente, muestran las estructuras de los restos T1, T2, Y1 e Y2. El punto de unión de la estructura centrales Z se indica en cada una de las estructuras de T1, T2, Y1 e Y2. Cada estructura centrales Z de la Tabla 1 y cada sustituyente T1, T2, Y1 e Y2 en las Tablas 2-5 se representan por un "código" que comprende una letra y un número. Cada estructura de un compuesto de Fórmula I puede indicarse en forma tabular mediante la combinación del "código" que representa cada resto estructural utilizando la siguiente sintaxis: Z.T1.T2.Y1.Y2. De este modo, por ejemplo, Z1.T1A.T2B.Y1A.Y2A representa la siguiente estructura:



- 20
- 25 En las estructuras representadas en las Tablas 1-5, el término "Alq" significa un grupo alquilo, cicloalquilo o alquileno sustituido o no sustituido, en donde los términos "alquilo", "cicloalquilo" y "alquileno" son como se definen en el presente documento. "Alq" significa un grupo alquilo o cicloalquilo cuando se representa en forma monovalente y un grupo alquileno cuando se representa en forma divalente. "Het" es un grupo heterociclilo o heterociclileno sustituido o no sustituido, en donde el término "heterociclilo" es como se define en el presente documento y el término "heterociclileno" significa un grupo heterociclilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por una valencia abierta (en analogía con el alquileno), definiendo de este modo un heterociclilo divalente. "Het" es un heterociclilo cuando se representa en forma monovalente y heterociclileno cuando se representa en forma divalente. "Ar" es un grupo arilo o arileno sustituido o no sustituido, en donde el término "arilo" es como se define en el presente documento y el término "arileno" significa un grupo arilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se a reemplazado por una valencia abierta (en analogía con el alquileno), definiendo de este modo un arilo divalente. "Ar" es arilo cuando se representa en forma monovalente y arileno cuando se representa en forma divalente. Cuando están sustituidos, "Alq", "Het" y "Ar" pueden estar sustituidos con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en el presente documento. Por ejemplo, los sustituyentes de "Alq" pueden incluir éter, halógeno, -OH, amida, amina, etc., los sustituyentes de "Het" pueden incluir alquilo, arilo, carbonilo, -OH, halógeno, y los sustituyentes de "Ar" pueden incluir alquilo, arilo, -OH, halógeno, etc., con la condición de que la estructura resultante sea químicamente razonable y proporcione compuestos que sean suficientemente estables para su formulación en una composición farmacéuticamente aceptable. Cuando una estructura o subestructura que se muestra en las tablas a continuación contienen más de un
- 40

grupo "Alq", "Het" o "Ar", estos grupos se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, cada uno de los grupos "Alq" de la subestructura T1A se selecciona independientemente y puede ser igual o diferente.

- 5 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos proporcionados en las Tablas 6 y 12 que no pertenecen al alcance de las reivindicaciones se enumeran con fines de referencia solamente:

Tabla 1: Estructuras central

Código	Estructura Central
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	
Z7	

Tabla 2: Estructuras T1

Código

Estructura T1

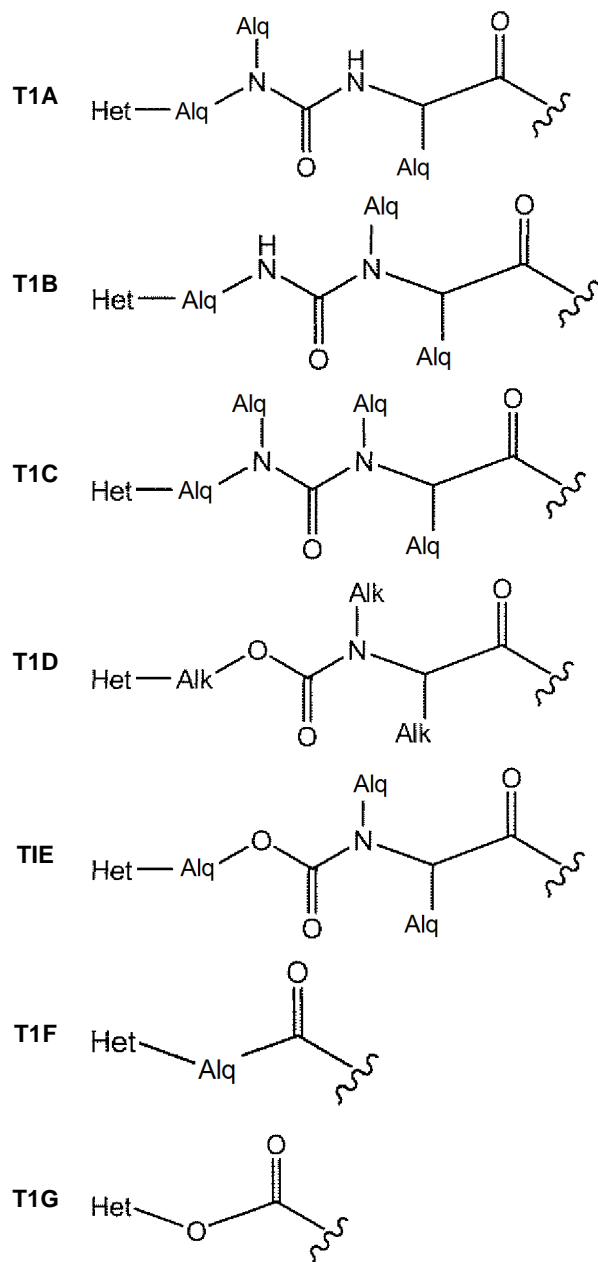


Tabla 3: Estructuras T2

Código

Estructura T2

T2A -O-Alq-Het

T2B -NH-Alq-Het

T2C -N(Alq)-Alq-Het

Tabla 4: Estructuras Y1

Código	Estructura Y1
Y1A	-Alq
Y1B	-Alq-Ar
Y1C	-Alq-Het
Y1D	-Alq-Ar-O-Alq-Ar
Y1E	-Alq-Ar-O-Alq-Het-

Tabla 5: Estructuras Y2

Código	EstructuraY2
Y2A	-Alq
Y2B	-Alq-Ar
Y2C	-Alq-Het
Y2D	-Alq-Ar-O-Alq-Het

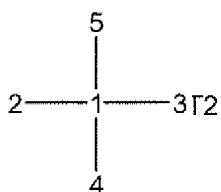
5

Tabla6:Lista de Estructuras compuesto de fórmula I

Z1.T1A.T2A.Y1A.Y2A, Z1.T1A.T2A.Y1A.Y2B, Z1.T1A.T2A.Y1A.Y2C,
 Z1.T1A.T2A.Y1A.Y2D, Z1.T1A.T2A.Y1B.Y2A, Z1.T1A.T2A.Y1B.Y2B,
 Z1.T1A.T2A.Y1B.Y2C, Z1.T1A.T2A.Y1B.Y2D, Z1.T1A.T2A.Y1C.Y2A,
 Z1.T1A.T2A.Y1C.Y2B, Z1.T1A.T2A.Y1C.Y2C, Z1.T1A.T2A.Y1C.Y2D,
 Z1.T1A.T2A.Y1D.Y2A, Z1.T1A.T2A.Y1D.Y2B, Z1.T1A.T2A.Y1D.Y2C,
 Z1.T1A.T2A.Y1D.Y2D, Z1.T1A.T2A.Y1E.Y2A, Z1.T1A.T2A.Y1E.Y2B,
 Z1.T1A.T2A.Y1E.Y2C, Z1.T1A.T2A.Y1E.Y2D, Z1.T1A.T2B.Y1A.Y2A,
 Z1.T1A.T2B.Y1A.Y2B, Z1.T1A.T2B.Y1A.Y2C, Z1.T1A.T2B.Y1A.Y2D,
 Z1.T1A.T2B.Y1B.Y2A, Z1.T1A.T2B.Y1B.Y2B, Z1.T1A.T2B.Y1B.Y2C,
 Z1.T1A.T2B.Y1B.Y2D, Z1.T1A.T2B.Y1C.Y2A, Z1.T1A.T2B.Y1C.Y2B,
 Z1.T1A.T2B.Y1C.Y2C, Z1.T1A.T2B.Y1C.Y2D, Z1.T1A.T2B.Y1D.Y2A,
 Z1.T1A.T2B.Y1D.Y2B, Z1.T1A.T2B.Y1D.Y2C, Z1.T1A.T2B.Y1D.Y2D,
 Z1.T1A.T2B.Y1E.Y2A, Z1.T1A.T2B.Y1E.Y2B, Z1.T1A.T2B.Y1E.Y2C,
 Z1.T1A.T2B.Y1E.Y2D, Z1.T1A.T2C.Y1A.Y2A, Z1.T1A.T2C.Y1A.Y2B,

Z7.T1E.T2B.Y1E.Y2A, Z7.T1E.T2B.Y1E.Y2B, Z7.T1E.T2B.Y1E.Y2C,
 Z7.T1E.T2B.Y1E.Y2D, Z7.T1E.T2C.Y1A.Y2A, Z7.T1E.T2C.Y1A.Y2B,
 Z7.T1E.T2C.Y1A.Y2C, Z7.T1E.T2C.Y1A.Y2D, Z7.T1E.T2C.Y1B.Y2A,
 Z7.T1E.T2C.Y1B.Y2B, Z7.T1E.T2C.Y1B.Y2C, Z7.T1E.T2C.Y1B.Y2D,
 Z7.T1E.T2C.Y1C.Y2A, Z7.T1E.T2C.Y1C.Y2B, Z7.T1E.T2C.Y1C.Y2C,
 Z7.T1E.T2C.Y1C.Y2D, Z7.T1E.T2C.Y1D.Y2A, Z7.T1E.T2C.Y1D.Y2B,
 Z7.T1E.T2C.Y1D.Y2C, Z7.T1E.T2C.Y1D.Y2D, Z7.T1E.T2C.Y1E.Y2A,
 Z7.T1E.T2C.Y1E.Y2B, Z7.T1E.T2C.Y1E.Y2C, Z7.T1E.T2C.Y1E.Y2D,
 Z7.T1F.T2A.Y1A.Y2A, Z7.T1F.T2A.Y1A.Y2B, Z7.T1F.T2A.Y1A.Y2C,
 Z7.T1F.T2A.Y1A.Y2D, Z7.T1F.T2A.Y1B.Y2A, Z7.T1F.T2A.Y1B.Y2B,
 Z7.T1F.T2A.Y1B.Y2C, Z7.T1F.T2A.Y1B.Y2D, Z7.T1F.T2A.Y1C.Y2A,
 Z7.T1F.T2A.Y1C.Y2B, Z7.T1F.T2A.Y1C.Y2C, Z7.T1F.T2A.Y1C.Y2D,
 Z7.T1F.T2A.Y1D.Y2A, Z7.T1F.T2A.Y1D.Y2B, Z7.T1F.T2A.Y1D.Y2C,
 Z7.T1F.T2A.Y1D.Y2D, Z7.T1F.T2A.Y1E.Y2A, Z7.T1F.T2A.Y1E.Y2B,
 Z7.T1F.T2A.Y1E.Y2C, Z7.T1F.T2A.Y1E.Y2D, Z7.T1F.T2B.Y1A.Y2A,
 Z7.T1F.T2B.Y1A.Y2B, Z7.T1F.T2B.Y1A.Y2C, Z7.T1F.T2B.Y1A.Y2D,
 Z7.T1F.T2B.Y1B.Y2A, Z7.T1F.T2B.Y1B.Y2B, Z7.T1F.T2B.Y1B.Y2C,
 Z7.T1F.T2B.Y1B.Y2D, Z7.T1F.T2B.Y1C.Y2A, Z7.T1F.T2B.Y1C.Y2B,
 Z7.T1F.T2B.Y1C.Y2C, Z7.T1F.T2B.Y1C.Y2D, Z7.T1F.T2B.Y1D.Y2A,
 Z7.T1F.T2B.Y1D.Y2B, Z7.T1F.T2B.Y1D.Y2C, Z7.T1F.T2B.Y1D.Y2D,
 Z7.T1F.T2B.Y1E.Y2A, Z7.T1F.T2B.Y1E.Y2B, Z7.T1F.T2B.Y1E.Y2C,
 Z7.T1F.T2B.Y1E.Y2D, Z7.T1F.T2C.Y1A.Y2A, Z7.T1F.T2C.Y1A.Y2B,
 Z7.T1F.T2C.Y1A.Y2C, Z7.T1F.T2C.Y1A.Y2D, Z7.T1F.T2C.Y1B.Y2A,
 Z7.T1F.T2C.Y1B.Y2B, Z7.T1F.T2C.Y1B.Y2C, Z7.T1F.T2C.Y1B.Y2D,
 Z7.T1F.T2C.Y1C.Y2A, Z7.T1F.T2C.Y1C.Y2B, Z7.T1F.T2C.Y1C.Y2C,
 Z7.T1F.T2C.Y1C.Y2D, Z7.T1F.T2C.Y1D.Y2A, Z7.T1F.T2C.Y1D.Y2B,
 Z7.T1F.T2C.Y1D.Y2C, Z7.T1F.T2C.Y1D.Y2D, Z7.T1F.T2C.Y1E.Y2A,
 Z7.T1F.T2C.Y1E.Y2B, Z7.T1F.T2C.Y1E.Y2C, Z7.T1F.T2C.Y1E.Y2D,
 Z7.T1G.T2A.Y1A.Y2A, Z7.T1G.T2A.Y1A.Y2B, Z7.T1G.T2A.Y1A.Y2C,
 Z7.T1G.T2A.Y1A.Y2D, Z7.T1G.T2A.Y1B.Y2A, Z7.T1G.T2A.Y1B.Y2B,
 Z7.T1G.T2A.Y1B.Y2C, Z7.T1G.T2A.Y1B.Y2D, Z7.T1G.T2A.Y1C.Y2A,
 Z7.T1G.T2A.Y1C.Y2B, Z7.T1G.T2A.Y1C.Y2C, Z7.T1G.T2A.Y1C.Y2D,
 Z7.T1G.T2A.Y1D.Y2A, Z7.T1G.T2A.Y1D.Y2B, Z7.T1G.T2A.Y1D.Y2C,
 Z7.T1G.T2A.Y1D.Y2D, Z7.T1G.T2A.Y1E.Y2A, Z7.T1G.T2A.Y1E.Y2B,
 Z7.T1G.T2A.Y1E.Y2C, Z7.T1G.T2A.Y1E.Y2D, Z7.T1G.T2B.Y1A.Y2A,
 Z7.T1G.T2B.Y1A.Y2B, Z7.T1G.T2B.Y1A.Y2C, Z7.T1G.T2B.Y1A.Y2D,
 Z7.T1G.T2B.Y1B.Y2A, Z7.T1G.T2B.Y1B.Y2B, Z7.T1G.T2B.Y1B.Y2C,
 Z7.T1G.T2B.Y1B.Y2D, Z7.T1G.T2B.Y1C.Y2A, Z7.T1G.T2B.Y1C.Y2B,
 Z7.T1G.T2B.Y1C.Y2C, Z7.T1G.T2B.Y1C.Y2D, Z7.T1G.T2B.Y1D.Y2A,
 Z7.T1G.T2B.Y1D.Y2B, Z7.T1G.T2B.Y1D.Y2C, Z7.T1G.T2B.Y1D.Y2D,
 Z7.T1G.T2B.Y1E.Y2A, Z7.T1G.T2B.Y1E.Y2B, Z7.T1G.T2B.Y1E.Y2C,
 Z7.T1G.T2B.Y1E.Y2D, Z7.T1G.T2C.Y1A.Y2A, Z7.T1G.T2C.Y1A.Y2B,
 Z7.T1G.T2C.Y1A.Y2C, Z7.T1G.T2C.Y1A.Y2D, Z7.T1G.T2C.Y1B.Y2A,
 Z7.T1G.T2C.Y1B.Y2B, Z7.T1G.T2C.Y1B.Y2C, Z7.T1G.T2C.Y1B.Y2D,
 Z7.T1G.T2C.Y1C.Y2A, Z7.T1G.T2C.Y1C.Y2B, Z7.T1G.T2C.Y1C.Y2C,
 Z7.T1G.T2C.Y1C.Y2D, Z7.T1G.T2C.Y1D.Y2A, Z7.T1G.T2C.Y1D.Y2B,
 Z7.T1G.T2C.Y1D.Y2C, Z7.T1G.T2C.Y1D.Y2D, Z7.T1G.T2C.Y1E.Y2A,
 Z7.T1G.T2C.Y1E.Y2B, Z7.T1G.T2C.Y1E.Y2C, Z7.T1G.T2C.Y1E.Y2D,

En otra realización más, los compuestos seleccionados de Fórmula I se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 12) como compuestos de Fórmula general V (a continuación):



Fórmula V

donde 1,2, 3, 4 y 5 se definen en las Tablas 7-11, a continuación. Cada compuesto se indica en forma tabular mediante la combinación del "código" que representa cada resto estructural utilizando la siguiente sintaxis: 1.2.3.4.5. De este modo, por ejemplo, 1a.2a.3a.4a.5a representa la siguiente estructura:

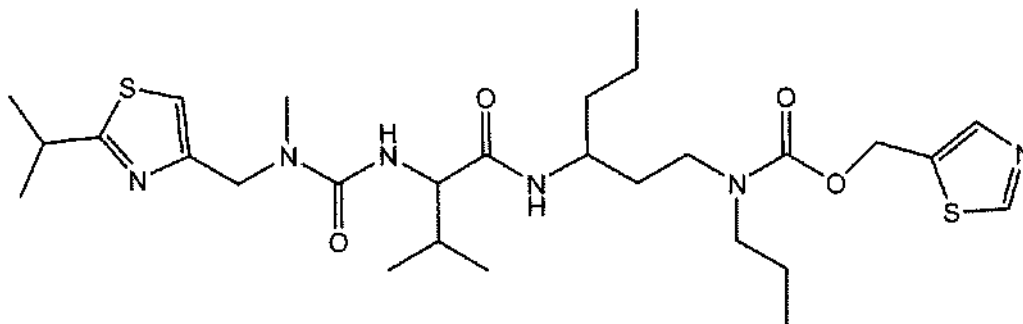


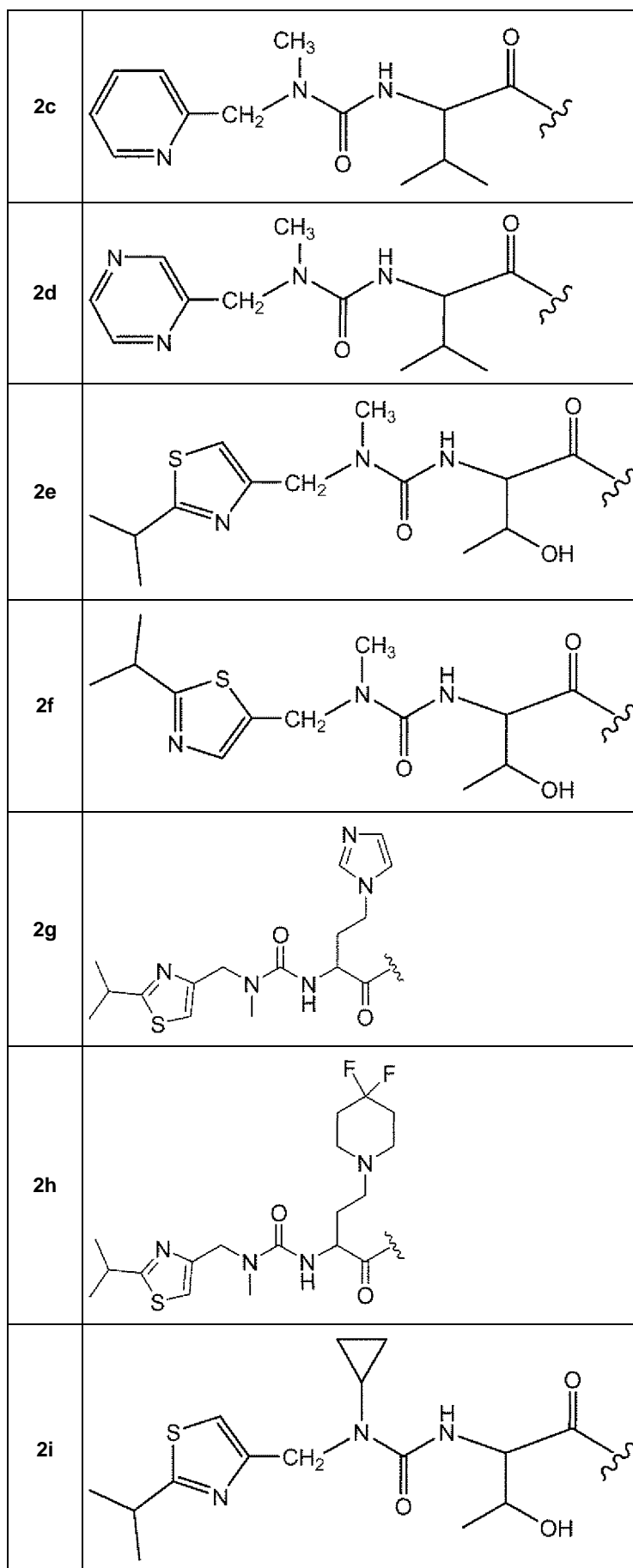
Tabla 7: Estructuras "1"

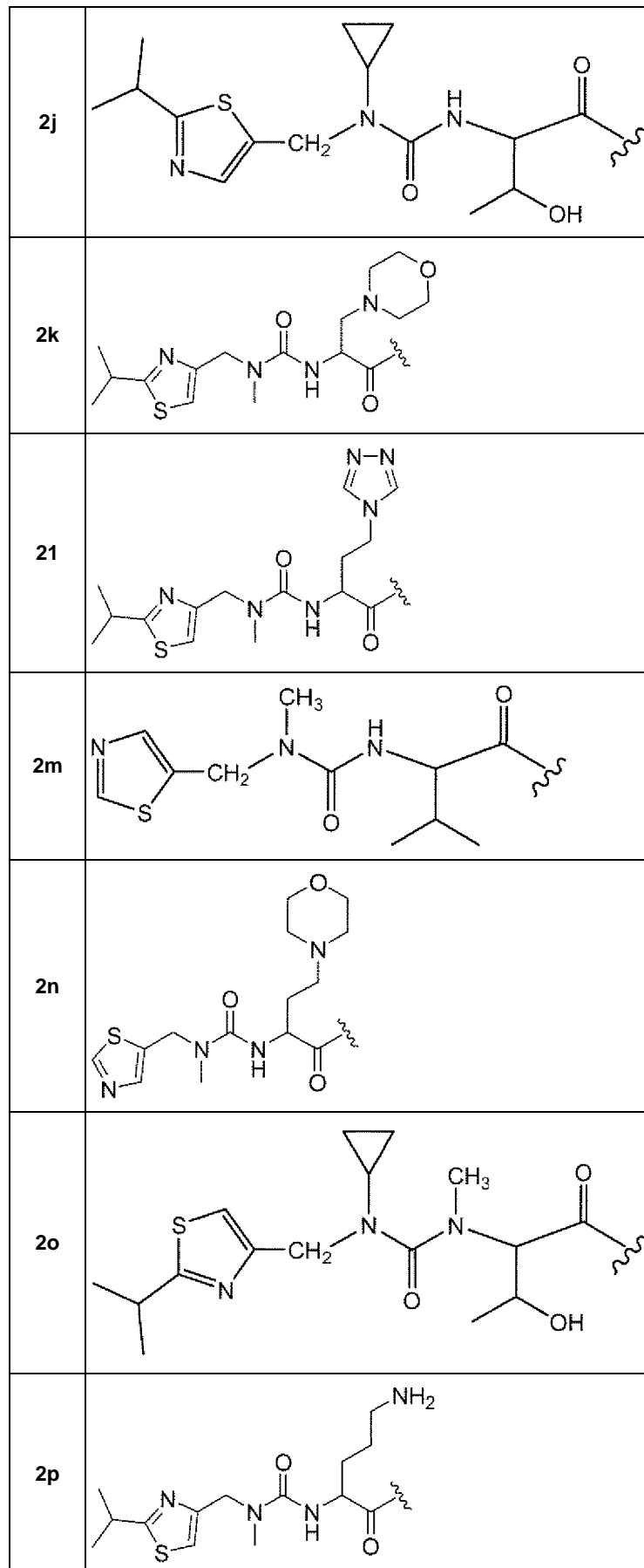
Código	Estructura "1"
1a	
1b	
1c	
1d	

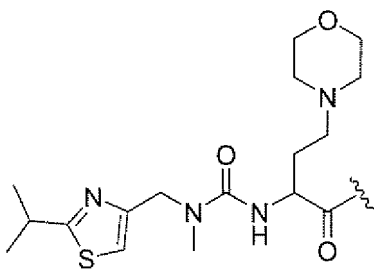
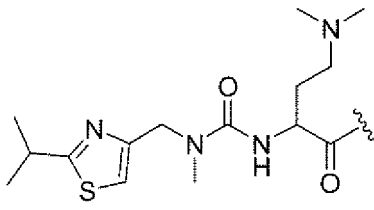
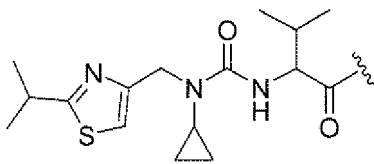
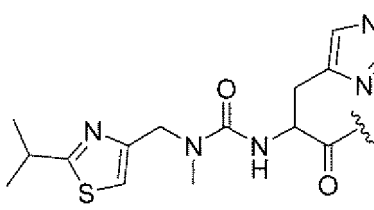
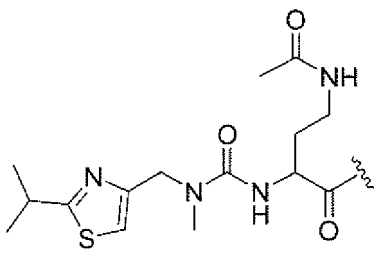
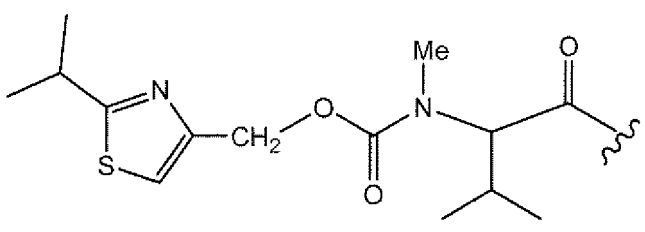
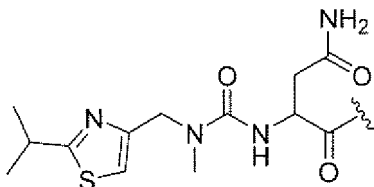
1e	
1f	
1g	
1h	
1i	

Tabla 8: Estructuras "2"

Código	Estructura "2"
2a	
2b	





2q	
2r	
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	

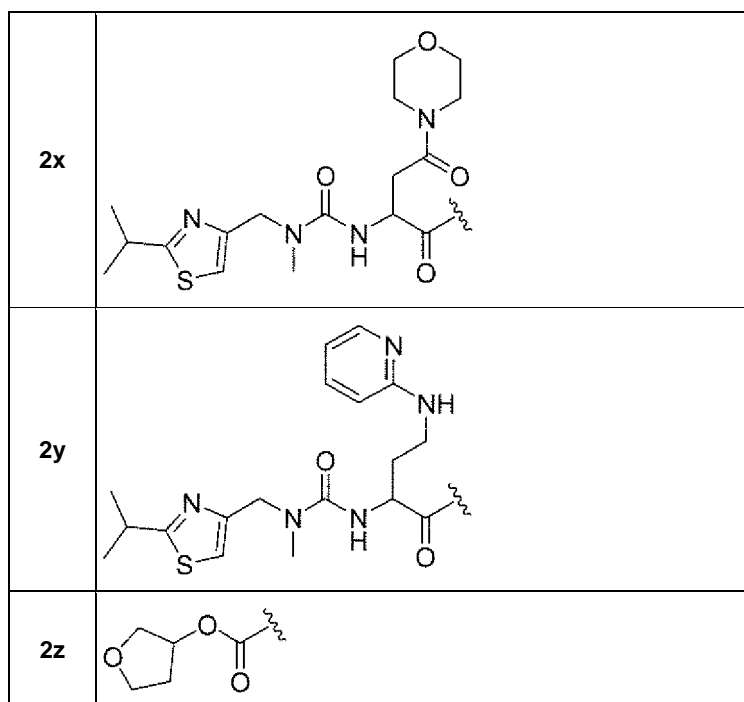


Tabla 9: Estructuras "3"

Código	Estructura "3"
3a	-O-CH ₂ -(5-tiazolilo)
3b	-O-CH ₂ -(3-piridilo)
3c	-NH-CH ₂ -(5-tiazolilo)
3d	-NH-CH ₂ -(3-piridilo)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-tiazolilo)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-piridilo)
3g	-N(CH ₃)-(5-tiazolilo)
3h	-N(CH ₃)-(3-piridilo)

Tabla 10: Estructuras "4"

Código	Estructura "4"
4a	n-propilo
4b	i-butilo
4c	-CH ₂ -ciclohexilo
4d	-CH ₂ -fenilo
4e	-CH ₂ -(4-metoxifenilo)
4f	-CH ₂ -(3-fluorofenilo)
4g	-CH ₂ -(4-piridilo)
4h	-CH ₂ -(3-piridilo)
4i	-CH ₂ -(2-piridilo)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinilo)

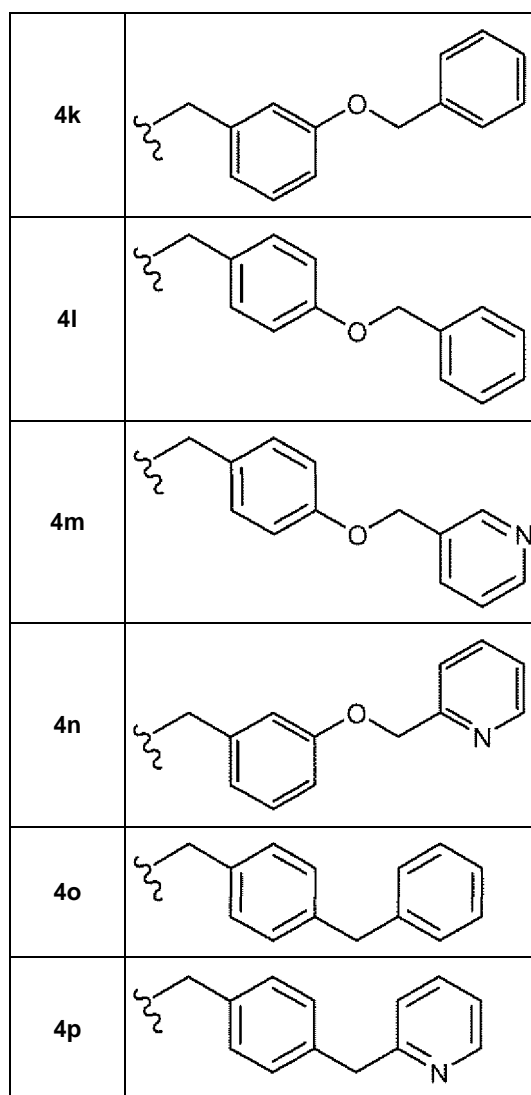


Tabla 11: Estructuras "5"

Código	Estructura "5"
5a	n-propilo
5b	i-butilo
5c	-CH ₂ -ciclohexilo
5d	-CH ₂ -fenilo
5e	-CH ₂ -(4-metoxifenilo)
5f	-CH ₂ -(3-fluorofenilo)
5g	-CH ₂ -(4-piridilo)
5h	-CH ₂ -(3-piridilo)
5i	-CH ₂ -(2-piridilo)
5j	-CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinilo)

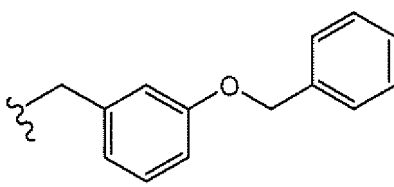
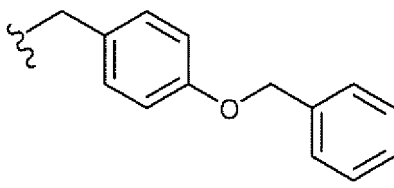
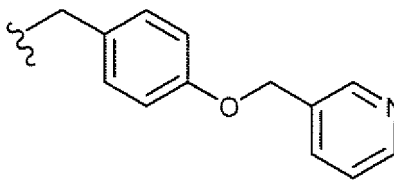
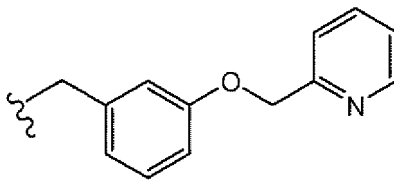
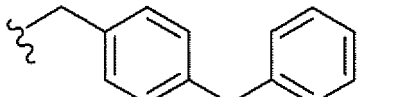
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

Tabla 12: Lista de Estructuras de Compuestos de Fórmula II

1a.2a.3a.4a.5a, 1a.2a.3a.4a.5b, 1a.2a.3a.4a.5d, 1a.2a.3a.4a.5f, 1a.2a.3a.4a.5h,
 1a.2a.3a.4a.5i, 1a.2a.3a.4a.5n, 1a.2a.3a.4b.5a, 1a.2a.3a.4b.5b, 1a.2a.3a.4b.5d,
 1a.2a.3a.4b.5f, 2a.2a.3a.4b.5h, 1a.2a.3a.4b.5i, 1a.2a.3a.4b.5n, 1a.2a.3a.4d.5a,
 1a.2a.3a.4d.5b, 1a.2a.3a.4d.5d, 1a.2a.3a.4d.5f, 1a.2a.3a.4d.5h, 1a.2a.3a.4d.5i,
 1a.2a.3a.4d.5n, 1a.2a.3a.4f.5a, 1a.2a.3a.4f.5b, 1a.2a.3a.4f.5d, 1a.2a.3a.4f.5f,
 1a.2a.3a.4f.5h, 1a.2a.3a.4f.5i, 1a.2a.3a.4f.5n, 1a.2a.3a.4i.5a, 1a.2a.3a.4i.5b,
 1a.2a.3a.4i.5d, 1a.2a.3a.4i.5f, 1a.2a.3a.4i.5h, 1a.2a.3a.4i.5i, 1a.2a.3a.4i.5n,

5 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente al P450 en un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto como se representa por una CI_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 50 nM.

10 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente a una isoenzima del P450, por ejemplo, 3a, en un intervalo representado por una CI_{50} de aproximadamente 2000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 1,000 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 900 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 800 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 700 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 300 nM a aproximadamente 100 nM o de aproximadamente 600 nM a aproximadamente 150 nM.

20 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición frente al P450 en un nivel igual o mejor que la actividad de inhibición de un compuesto como se representa por una CI_{50} de menos de aproximadamente 2000 nM, menos de aproximadamente 1500 nM, menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 900 nM, menos de aproximadamente 800 nM, menos de aproximadamente 700 nM, menos de aproximadamente 650 nM, menos de aproximadamente 600 nM, menos de aproximadamente 550 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 400 nM, menos de aproximadamente 350 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 50 nM, siempre que dicho compuesto además no muestre sustancialmente actividades biológicas distintas de su actividad de inhibición frente al P450. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad reducida o no significativa de inhibición de la proteasa, incluyendo, sin limitación alguna, un nivel de inhibición de la proteasa como se representa por una CE_{50} frente al VIH de más de aproximadamente 1,000 nM, más de aproximadamente 900 nM, más de aproximadamente 800 nM, más de aproximadamente 700 nM, más de aproximadamente 600 nM, más de aproximadamente 500 nM, más de aproximadamente 400 nM, más de aproximadamente 300 nM, más de aproximadamente 200 nM, más de aproximadamente 100 nM, más de aproximadamente 50 nM, más de aproximadamente 40 nM, más de aproximadamente 30 nM, más de aproximadamente 20 nM, más de aproximadamente 10 nM, más de aproximadamente 5 nM o más de aproximadamente 1 nM.

35 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente frente a una o más isoenzimas del P450 incluyendo, sin limitación, la 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4, 5, 7, etc.

40 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente frente a una isoenzima de P450 que esta implicada en la metabolización de fármacos antivirales, por ejemplo, el indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, etc.

45 En otra realización más, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición específicamente frente a una o más isoenzimas del P450, pero no frente a la otra u otras. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener una actividad de inhibición específicamente frente al P450 3A, pero una actividad de inhibición reducida, insustancial o mínima frente a otra isoenzima del P450, por ejemplo, el P450 2C9.

Formulaciones Farmacéuticas

55 Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando estén destinadas a la administración por otra vía que la oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Los excipientes incluyen el ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

65 Aunque es posible que los principios activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para su uso veterinario como para su uso humano, comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, junto con

uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

- 5 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración precedentes. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Generalmente, las técnicas y formulaciones se encuentran en *Remington Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su administración oral pueden presentarse en forma de unidades individuales tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El principio activo también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

20 Un comprimido se hace mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

30 Para la administración en el ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópicas que contienen el o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p (incluyendo el principio activo o los principios activos en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % p/p tal como el 0,6 % p/p, el 0,7 % p/p, etc.), preferentemente del 0,2 al 15 % p/p y más preferentemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse ya sea con una base de pomada parafínica o con una miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema aceite en agua.

35 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

45 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (conocido de otra manera como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin un estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de cremas.

50 Los emulgentes y los estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen el Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

55 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no grasoso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina filante y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

65

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para su uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo los agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas incluyendo la microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para su uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo está mezclado con agua o con un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los principios activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente suspensor, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos en el presente documento, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante aquellos desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitano polioxietilenado. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que

pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden utilizarse análogamente en la preparación de inyectables.

5 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de principio activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de
10 vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de principio activo por mililitro de solución con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración en el ojo incluyen las gotas oculares en donde el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente en dichas formulaciones preferentemente en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente del 1,5 % p/p.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

25 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprenda por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 µm en incrementos tales como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran por inhalación rápida a través de la fosa nasal o por inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen las soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden
35 administrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones como se describen en el presente documento.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contengan, además del principio activo, vehículos del tipo de los que se sabe en la técnica que son apropiados.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

50 Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado de criodesecación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis diaria unitaria del principio activo, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

55 Debe entenderse que, además de los ingredientes proporcionados por la presente invención, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

60 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, junto con un vehículo de uso veterinario.

65 Los vehículos de uso veterinario son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. En consecuencia, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para la liberación sostenida o controlada.

5 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, de la toxicidad, de si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una enfermedad o afección activas, del método de liberación y de la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico utilizando estudios con aumento progresivo de la dosis convencionales. Se puede esperar que la dosis eficaz sea de
10 aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más normalmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, La dosis diaria de fármaco candidato para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará entre 1 mg y
15 1.000 mg o entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

En aún realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

25 De acuerdo a la presente invención, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450, especialmente la citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19,
30 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

En otro ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente antiviral, por ejemplo, anti-VIH, anti-VHC, etc., agente antibacteriano, agente antifúngico, inmunomodulador, por ejemplo, inmunosupresor, agente antineoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, de enfermedades neurológicas, etc.

En otro ejemplo, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, antiepiléptico, AINE, agente hipoglucémico oral, angiotensina II, sulfonilureas, betabloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos o una combinación de los mismos.

40 En otro ejemplo, el agente terapéutico que se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualesquier 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo, quinidina => 3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam => 3-OH, midazolam, triazolam, 4) moduladores inmunitarios, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales para el VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenadina, 8) bloqueantes del canal de calcio, por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, lercanidipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina o 10) esteroides 6beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

50 En otro ejemplo más, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquiera de aquellos seleccionados entre alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína N-desmetilada, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplón o zolpidem o una combinación de los mismos.

60 En una realización, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VHC, inhibidores del CCR5 y combinaciones de los mismos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

65

En otra realización, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-d4FC, apricitibina (AVX754), fosfazida, tidoxilo de fozivudina, disoproxil fumarato de tenofovir, adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, Immunitin, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-832, A-689, aplaviroc, vicriviroc y maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-2332798, CCR5mAB004, BAS-100, SPI-452, REP 9, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, fabricado, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, PA1050040, IFNr-alfa 2b pegilado, IFNr-alfa 2a pegilado, IFNr-alfa 2b, IFNr-alfa 2a, IFN alfa consenso (Infergen), ferón, reaférón, intermax alfa, IFNr-beta, Infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa Oral, IFN-alpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 y ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Baviximab, Oglufanide y VX-497 (merimepodib), ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores del CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC, y combinaciones de los mismos.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados los principios activos en el presente documento) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se trata. Las vías adecuadas incluyen la oral, la rectal, la nasal, la tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), la vaginal y la parenteral (incluyendo la subcutánea, la intramuscular, la intravenosa, la intradérmica, la intratecal y la epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos, por ejemplo, para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa. En otra realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos. Preferentemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son metabolizados o son accesibles al metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450, por ejemplo, las enzimas monooxigenasas, tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención se seleccionan normalmente basándose en la afección que se trata, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacocinética de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, el VIH o el VHC), las composiciones de la

invención se combinan con agentes antiinfecciosos (tales como aquellos descritos en el presente documento).

En una realización, los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más agentes antivirales, por ejemplo, anti-VIH, anti-VHC, etc., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, por ejemplo, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes útiles para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, de afecciones neurológicas, etc.

En otra realización, los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la bomba de protones, antiepilépticos, AINE, agentes hipoglucemiantes orales, angiotensina II, sulfonilureas, betabloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos o una combinación de los mismos.

En otra realización, los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más 1) antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por ejemplo, quinidina => 3-OH, 3) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, diazepam => 3-OH, midazolam, triazolam, 4) moduladores inmunitarios, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirales para el VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenadina, 8) bloqueantes del canal de calcio, por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, lercanidipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo, 9) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina o 10) esteroides 6beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otra realización más, los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína => TMU, cilostazol, cocaína, codeína N-desmetilada, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplón o zolpidem o una combinación de los mismos.

En otra realización más, los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores del CCR5 y otros fármacos para el tratamiento del VIH, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VHC, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35 y AG 1859, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (± FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitabina (AVX754), GS-7340, KP-1461 y tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003), 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), elvitegravir, L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA011, 6) un inhibidor de la gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M y TRI-1144, 7) un inhibidor del CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, por ejemplo, SP01A, 9) un inhibidor de la gp120, por ejemplo, BMS-488043 o BlockAide/CR, 10) un inhibidor de la G6PD y de la NADH-oxidasa, por ejemplo, immunitin, 11) un inhibidor del CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004, 12) otros medicamentos para el tratamiento del VIH, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040), 13) un interferón, por ejemplo, IFN α -2b pegilado, IFN α -2a pegilado, IFN α -2b, IFN α -2a, IFN α -2a, IFN α consenso (Infergen), ferón, reafterón, intermax alfa, IFN α -beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferón, Rebif, interferón alfa Oral, IFN-alpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-

beta pegilado, 14) un análogo de la ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), 15) un inhibidor de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433, 16) un inhibidor de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 y ITMN-191, 17) un inhibidor de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253(celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451 y MitoQ, 19) un inhibidor no nucleósido del VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831, GS-9190 y A-689; y 20) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide y VX-497 (merimepodib).

Se contempla también que los compuestos de la presente invención puedan utilizarse con cualquier otro agente o ingrediente terapéutico activo que se metabolice apreciablemente por las enzimas de la citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo, la citocromo P450 monooxigenasa 3A, reduciendo de este modo la cantidad o velocidad a la que el otro agente o ingrediente terapéutico activo son metabolizados, por lo que la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo mejora. La farmacocinética de un fármaco determinará la concentración del fármaco en su sitio de actividad terapéutica previsto en un organismo. Los parámetros farmacocinéticos típicos, pero no limitantes, que se miden son la vida media ($t_{1/2}$), la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo medio de residencia (TMR), la tasa de aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (V_D). Los ejemplos no limitantes de los parámetros farmacocinéticos mejorados serían el aumento del $t_{1/2}$, el aumento del TMR, el aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y la disminución del CL. En los mamíferos, estos parámetros se determinan por lo general mediante la medición de la concentración del fármaco en sangre durante un periodo de tiempo utilizando técnicas analíticas convencionales. Las mejoras farmacocinéticas por lo general incluyen la elevación de los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico en un punto temporal dado o el mantenimiento de un nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz del otro agente o ingrediente terapéutico activo durante un periodo de tiempo más largo en comparación con los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico administrado sin el compuesto de la presente invención. Aunque la sangre puede no ser el sitio de actividad terapéutica óptimo para el fármaco, la concentración en el sitio de actividad terapéutica es por lo general proporcional a la concentración en la sangre en un punto temporal particular para una dosis de fármaco dada.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes terapéuticos activos están las dos presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en el plazo de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida de la administración, en el plazo de segundos o minutos, de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Como alternativa, puede administrarse primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en el plazo de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida de, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, seguida de, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1-12 horas), la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se consigue cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de la utilización de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede conseguirse cuando los principios activos: (1) se coformulan y se administran o se liberan simultáneamente en una formulación combinada; (2) se liberan en alternancia o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se liberan en la terapia de alternancia, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando se administran o se liberan los compuestos secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separados o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosis eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo y en donde la cantidad del compuesto de la presente invención administrada es eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 500 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 10 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 25 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 50 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 100 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 200 %. En otro aspecto de la presente realización, al menos uno de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco aumenta en al menos aproximadamente el 500 %.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad del compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad del compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa que comprende poner en contacto la citocromo P450 monooxigenasa con una cantidad del compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A que comprende poner en contacto la citocromo P450 monooxigenasa 3A con una cantidad del compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del CCR5, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir, adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, elvitegravir, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de la entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, un inhibidor de la G6PD y de la NADH-oxidasa, inmunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAB004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA1050040 (PA-040) para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de

5 uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en IFNr-alfa 2b pegilado, IFNr-alfa 2a pegilado, IFNr-alfa 2b, IFNr-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax alfa, IFNr-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locterón, albuferón, rebif, interferón alfa Oral, IFN-alfa-2b XL, AVI 005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirin), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide y VX-497 (merimepodib), para su uso en un método para tratar una infección por VHC.

15 En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en la inhibición de la citocromo P450 monooxigenasa en un paciente.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH.

20 En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el aumento de los niveles en plasma sanguíneo del fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.

25 En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en la mejora de la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa.

Ejemplos

30 Los métodos ejemplares para preparar los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan a continuación. Se pretende que estos métodos ilustren la naturaleza de dichas preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los métodos aplicables. Aunque los ejemplos especifican ciertas condiciones de reacción, un experto en la materia entenderá cómo variar las condiciones de reacción específicas para obtener el alcance completo de la invención.

35 En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar los productos de reacción los unos de los otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo separados) en el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas corrientes en la técnica. Normalmente, dichas separaciones implican la extracción multifásica, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía líquida en fase inversa y en fase normal; de exclusión de tamaño; de intercambio iónico; de alta, media y baja presión; cromatografía preparativa analítica a pequeña escala; en lecho móvil simulado (SMB) y de capa delgada o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

45 Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o volver de otro modo separable un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un producto secundario de la reacción o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX) o similares.

55 La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo; el punto de ebullición y el peso molecular para la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares para la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifásica; y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas más apropiadas para lograr la separación deseada.

Lista de abreviaturas y acrónimos

60

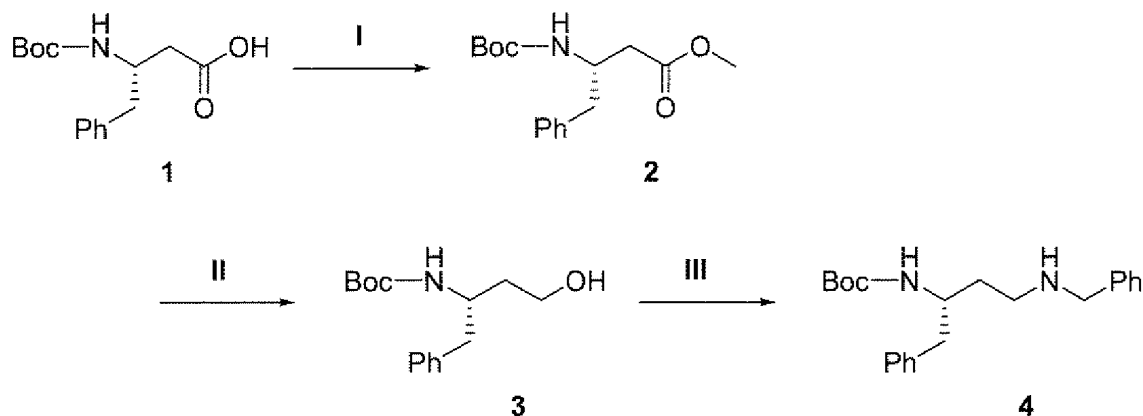
Abreviatura	Significado
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
% AN	% de área normal, es decir, % de la superficie total bajo una curva integrada

Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonildiimidazol
dba	dibencilidenacetona
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	di-isopropiletamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA o DMAC	N,N-dimetilacetamida
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
IEN	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeOH	metanol
m/z o m/e	relación de masa y carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
ta o t.a.	Temperature ambiente
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	iodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético

TLC o tlc	cromatografía en capa fina
δ	partes por millón a campo más bajo a partir de tetrametilsilano

Ejemplos

Esquema 1



I. KHCO_3 , MeI, DMF; II. LiAlH_4 , THF, 0°C ; III. a. DMSO, TEA, PirSO_3 ; b. CH_3CN , BnNH_2 , HOAc, NaBH(OAc)_3

5

Compuesto 1

El compuesto 1 está disponible en el mercado de Peptech.

10 Compuesto 2

El Compuesto 1 (10°mmol) se disolvió en 10 ml de DMF anhidro. A la solución resultante se le añadió bicarbonato de potasio (20°mmol) en una porción. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (12°mmol) después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado dos veces. El extracto orgánico resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar el Compuesto 2 (2,9 g).

20 Compuesto 3

Se agitó hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (10°mmol) en gas nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. El Compuesto 2 (10°mmol) se disolvió en 10 ml de THF anhidro y se añadió gota a gota a la solución fría de LiAlH_4 durante 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60-90 minutos adicionales, tras la finalización de la adición. Se añadió metanol (3 ml) lentamente para interrumpir la reacción. Después, se añadió bicarbonato de sodio (3 g) seguido de una solución saturada acuosa de tartrato de potasio y sodio y después acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 30 minutos. El extracto orgánico se recogió y se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con otra porción de acetato de etilo. Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, seguida de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El aceite resultante se secó a alto vacío para proporcionar el Compuesto sólido 3 (2,6 g).

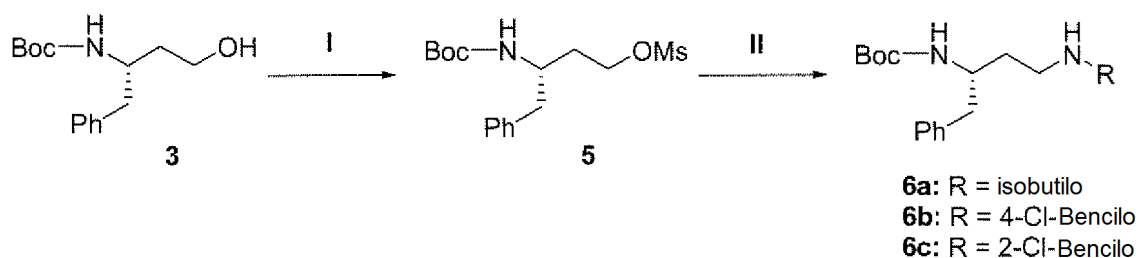
35 Compuesto 4

El Compuesto 3 ($3,9^\circ\text{mmol}$) se disolvió en DMSO anhidro (13 ml). La solución se agitó en gas nitrógeno a $5-10^\circ\text{C}$. Después, se añadió trietilamina ($13,7^\circ\text{mmol}$), seguida de la adición de complejo de trióxido de azufre piridina ($14,8^\circ\text{mmol}$). La mezcla de reacción se agitó durante 60-90 minutos. Se añadió hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio seguida de agua y finalmente de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida.

40

El aceite resultante se secó a alto vacío para proporcionar un sólido, que después se disolvió en acetonitrilo anhidro (20 ml). Esta solución se agitó a la temperatura ambiente y después se añadieron bencilamina (7,8°mmol) y ácido acético (7,8°mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20-30 minutos, y después se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (11,7°mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces seguida de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (MeOH al 0-3 % en diclorometano) para proporcionar el Compuesto 4 (464 mg).

Esquema 2



I. Ms-Cl, Pir, DCM; II. DMF, NH₂-R

Compuesto 5

El Compuesto 3 se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml) y se agitó en gas nitrógeno en un baño de hielo. Después, se añadió piridina (3°mmol). Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2°mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se retiró del baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa de ácido cítrico al 5 %, seguido de un lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar el Compuesto sólido 5 (312 mg).

Compuesto 6a

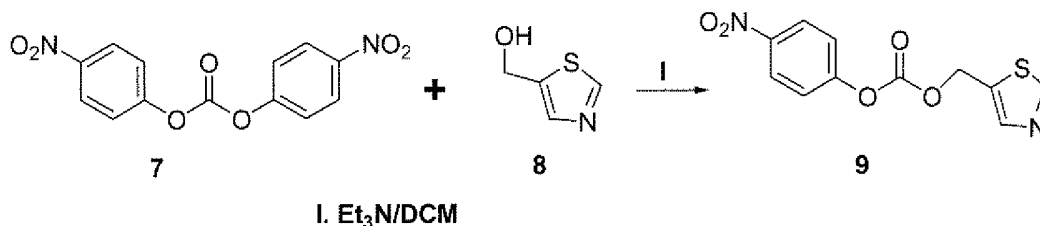
El Compuesto 5 (0,91°mmol) se disolvió en DMF anhidro (5 ml), se añadió isobutilamina (45,4°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El exceso de isobutilamina se retiró a presión reducida. El material resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces seguido de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se secó a alto vacío para proporcionar el Compuesto sólido 6a (293 mg).

Compuesto 6b

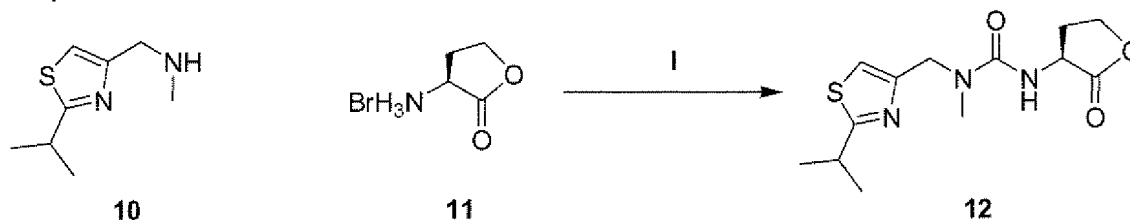
El Compuesto 5 (0,5°mmol) se disolvió en DMF anhidro (5 ml), se añadió 4-clorobencilamina (2,5°mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio dos veces. La capa orgánica se mezcló con agua y se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 5 % para proporcionar un pH de 7-8. La capa orgánica se recogió y se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el Compuesto 6b (~100 mg).

Compuesto 6c

El Compuesto 5 (1°mmol) se disolvió en DMF anhidro (10 ml), después se añadió 2-clorobencilamina (5°mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 48 horas adicionales, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio dos veces y después se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el Compuesto 6c (~210 mg).

Esquema 3Compuesto 9

- 5 A una solución del Compuesto 8 (obtenido en el mercado de Molekula) (17^ommol) en DCM (40 ml) se le añadió el Compuesto 7 (19^ommol; adquirido de Sigma-Aldrich) seguido de trietilamina (26^ommol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con solución saturada acuosa de Na₂CO₃, agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: hexanos/EtOAc = 1/1) proporcionó el Compuesto 9 (4,7 g).
- 10

Esquema 4Compuesto 10

- 15 El Compuesto 10 se preparó de acuerdo con los procedimientos de *J. Med. Chem.* 1998, 41, 602.

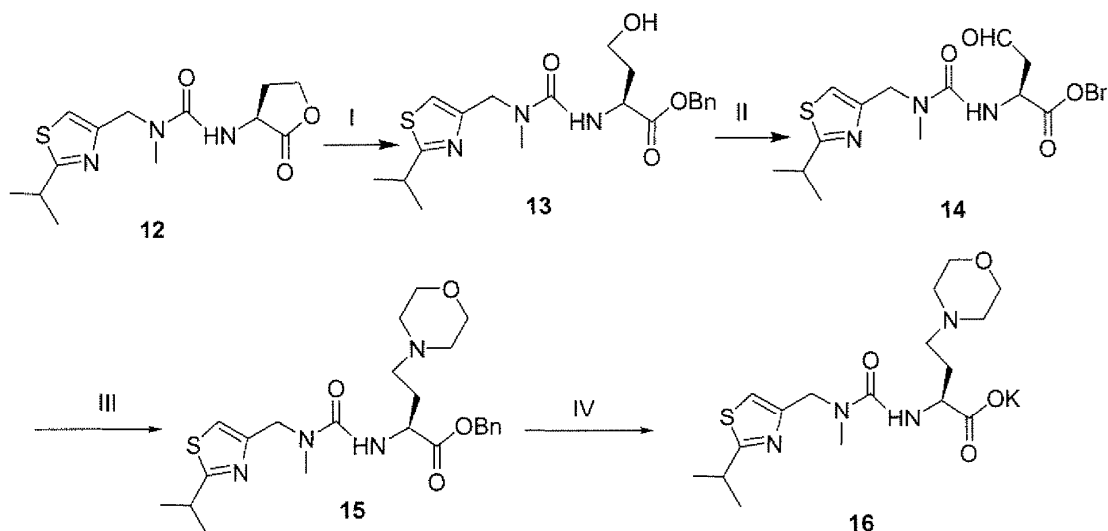
Compuesto 11

- 20 El Compuesto 11 está disponible en el mercado de Aldrich y se utilizó tal como se recibió.

Compuesto 12

- 25 A una suspensión del Compuesto 11 (2,05 g, 11,3^ommol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió iPr₂Net (5,87 ml, 33,9^ommol) seguido de CDI (carbonildiimidazol; 1,86 g, 11,3^ommol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se añadió el Compuesto 10 (2,33 g, 11,3^ommol). La mezcla resultante se agitó durante otras 10 h antes de que se evaporase a sequedad. La mezcla se redisolvió en CH₂Cl₂ y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó mediante CombiFlash (eluida con EtOAc al 20-80 %/hexanos) para proporcionar 3,2 g del Compuesto 12 en forma de un aceite de color amarillo pálido. *m/z* 298,0 (M+H)⁺.
- 30

Esquema 5



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/piridina ; III. morfolina /NaBH(OAc)₃;
IV. a. NaOH; b. HCl c. KOH

Compuesto 13

- 5 A una solución del Compuesto **12** (33 g, 112^ommol) en etanol (366 ml) a 0 °C se le añadió una solución de hidróxido de sodio (4,7 g, 117^ommol) en agua (62 ml). La mezcla se agitó durante una hora a 25 °C y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se coevaporó con etanol (400 ml, 3 veces) y se secó a 60 °C durante dos horas a alto vacío para proporcionar un sólido de color blanco. A la solución del sólido anterior en DMF (180 ml) se le añadió bromuro de bencilo (16,2 ml, 136^ommol). La mezcla se agitó durante 16 horas en oscuridad y se inactivó con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml, 4 veces). La fase orgánica combinada se lavó cinco veces con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el Compuesto **13** (48 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 14

- 15 Una mezcla del Compuesto **13** (33 g, 74^ommol) en DMSO (225 ml) y Et₃N (36 ml) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0-10°C, se añadió SO₃-piridina (45 g) y se continuó la agitación durante 60 minutos. Se añadió hielo (300 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió EtOAc (300 ml) y se añadió Na₂CO₃ saturado hasta que el pH fue de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con Na₂CO₃ saturado, tres veces con agua y después con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el Compuesto **14** (32 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 15

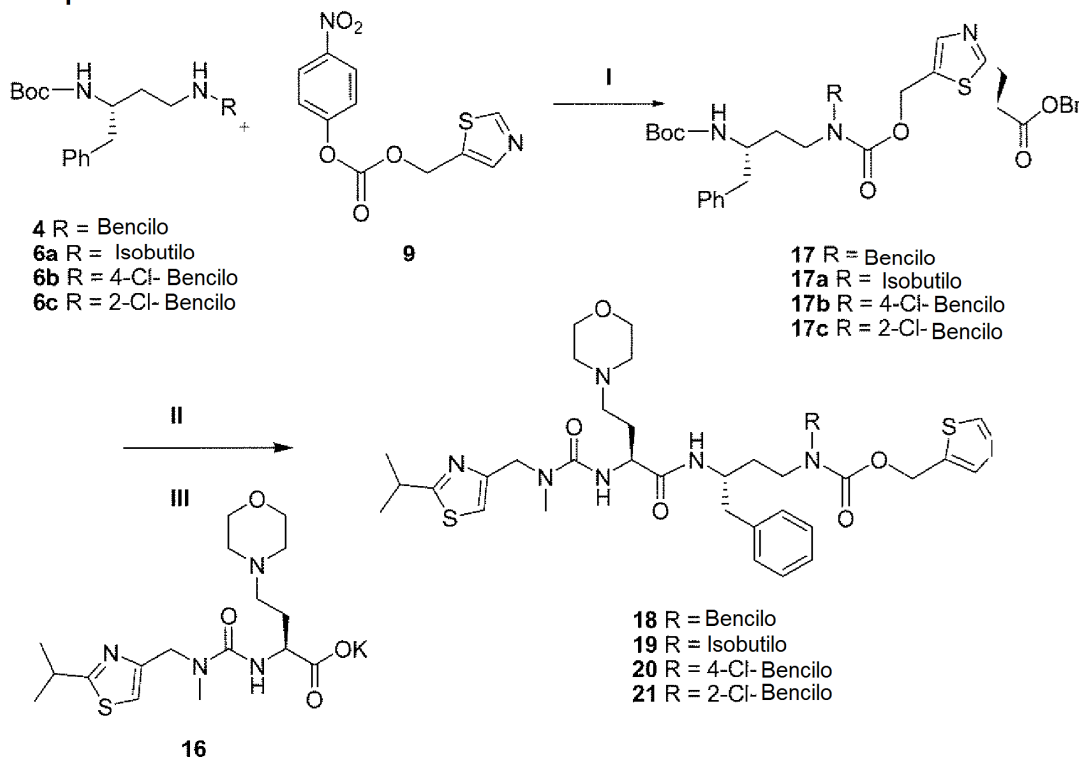
- 25 A una solución del Compuesto **14** (32 g) en CH₃CN (325 ml) se le añadió morfolina (12,9 ml, 148^ommol), con un baño de agua alrededor del recipiente de reacción, seguido de HOAc (8,9 ml, 148^ommol) y NaBH(OAc)₃ (47 g, 222^ommol). La mezcla se agitó durante 12 horas. Se retiró el CH₃CN a presión reducida y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml). Se añadió Na₂CO₃ saturado hasta que el pH fue de 9-10. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con Na₂CO₃ saturado, seguido de agua y por último con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc a DCM/iPrOH = 10/1) para proporcionar el Compuesto **15** (30 g).

Compuesto 16

- 35 A una solución del Compuesto **15** (26,5 g, 56^ommol) en etanol (160 ml) a 0 °C se le añadió una solución de hidróxido de sodio (2,5 g, 62^ommol) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante una hora a 25 °C y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y después se lavó seis veces con 100 ml de CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidificó con HCl 12 N (5,2 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar un ácido carboxílico (22 g).

Al ácido carboxílico (384 mg, 1°mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de potasio -17,8 M (56ul, 1°mmol). El precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se redisolvió el aceite en EtOH y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DCM y se concentró para proporcionar la espuma **16** (224 mg), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

5

Esquema 6

I. DMF; II. HCl 4 N en dioxano; III. EDC, HOBt, TEA, DMF

Compuestos 17, 17a, 17b y 17c

- 10 El Compuesto **4**, **6a**, **6b**, **6c** o **7** se disolvió en DMF anhidro (5 ml). Se añadió el Compuesto **9** (1,5-5 eq mol) y la mezcla se agitó durante 3-48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio seguido de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (EtOAc al 10-30 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (es decir el Compuesto **17**, **17a**, **17b** o **17c**, respectivamente).
- 15

Compuestos 18, 19, 20 y 21

- 20 El Compuesto **17**, **17a**, **17b** o **17c** se disolvió en HCl 4 N en dioxano (5-10 ml) y se agitaron durante 60-90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió THF y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El Compuesto **12** (1 eq mol) se disolvió en DMF anhidro y se añadió al material concentrado. Se añadieron hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1,5 eq mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ("EDC"; 1,5 eq mol) y la mezcla se agitó durante 30-60 minutos. Después, se añadió trietilamina ("TEA"; 1,5 eq mol) y la mezcla se agitó durante 2-3 horas. Se añadieron EDC (1,5 eq mol) y TEA (1,5 eq mol) adicionales y la mezcla se agitó durante 12-16 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio seguida de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. Después, el concentrado se purificó mediante HPLC C₁₈ preparativa para proporcionar el compuesto deseado (es decir, el compuesto **18**, **19**, **20** o **21**, respectivamente).
- 25
- 30

Compuesto 18

- 35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,23 (m, 10H), 5,38 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,18 (sa, 1H), 4,05 (sa, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 1,73 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H); Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 762,3, (M-H)⁻ 760,3.

Ejemplo 19

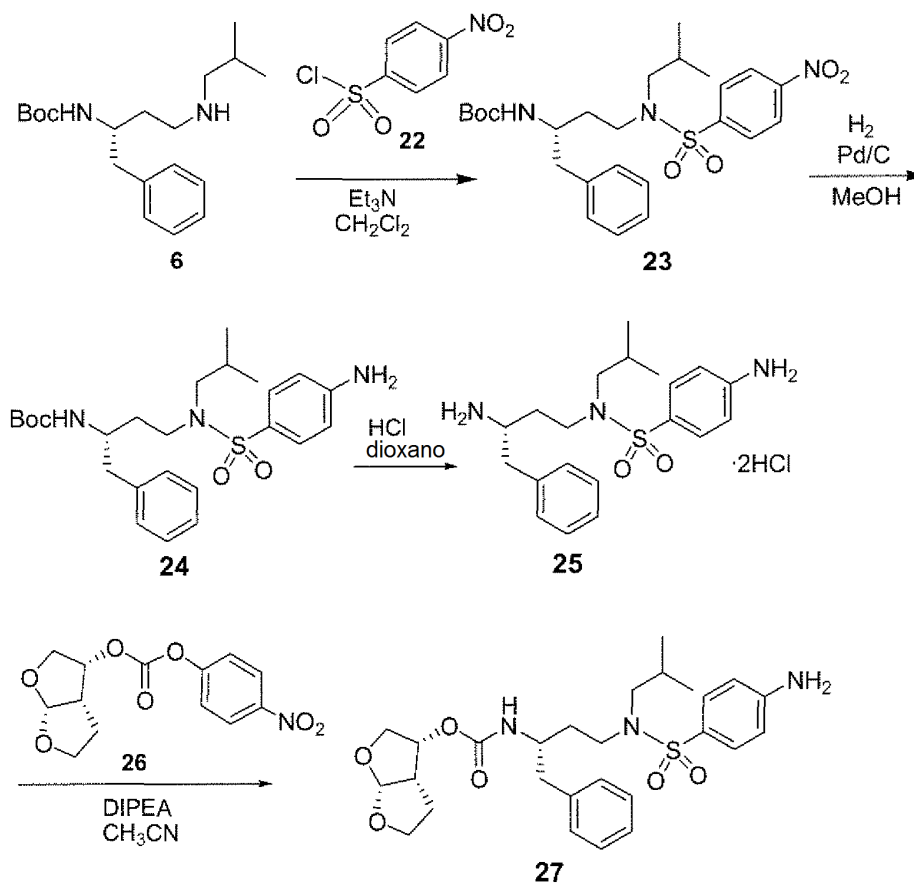
5 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,20 (m, 6H), 5,33 (sa, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (sa, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 1,80 (m, 5H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,79 (m, 6H); Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 728,3, (M-H)⁻ 726,3.

Ejemplo 20

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,37 (s, 2H), 4,51 (m, 4H), 4,18 (sa, 1H), 4,03 (sa, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,97 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (m, 6H), 1,78 (m, 4H), 1,37 (m, 6H); Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 796,2, (M-H)⁻ 794,2.

Ejemplo 21

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,96 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,19 (m, 9H), 5,37 (s, 2H), 4,52 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 1,82 (m, 4H), 1,36 (m, 6H)
Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 796,2, (M-H)⁻ 794,2.

Esquema 7

20

Compuesto 23

25 A una solución del compuesto 6 (593 mg, 1,85^ommol) en diclorometano (12,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (280 µl, 2,04^ommol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (430 mg, 1,94^ommol, obtenido de Aldrich), secuencialmente. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un sólido de color naranja claro. El sólido se precipitó en acetato de etilo con hexanos para proporcionar el compuesto 23 (694 mg, 74 %) en forma de un sólido pálido.

30

Compuesto 24

A una solución del compuesto **23** (350 mg, 0,70^ommol) en metanol (15,0 ml) y acetato de etilo (1,0 ml) se le añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 300 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (a través de un globo) durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para proporcionar una espuma de color blanquecino (Compuesto 24) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 25

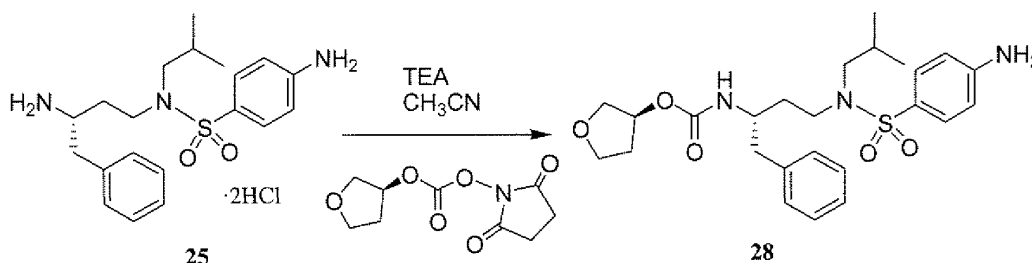
El compuesto sólido **24** de la etapa de reacción anterior se trató a 0 °C con HCl en 1,4-dioxano (12,0 ml de una solución 4,0 M). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después de lo cual se formó un precipitado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **25** (300 mg, 95 % para 2 etapas) en forma de un polvo fluido de color blanquecino.

Compuesto 27

A una suspensión del compuesto **25** (80 mg, 0,18^ommol) y carbonato de 1-(4-nitro-fenil)-3-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo (Compuesto **26**, 63 mg, 0,21^ommol), preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2005), 3496, en acetonitrilo seco (3,0 ml) se le añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (95,0 μ l, 0,53^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar un sólido. El análisis por RMN ¹H indicó la presencia de 4-nitrofenol junto con el producto deseado. El sólido que se aisló se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con NaOH 1,0 N acuoso, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto **27** (53 mg, 56 %) en forma de una espuma de color blanquecino.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,65-1,98 (m, 4H), 2,74-2,90 (m, 4H), 2,94-3,16 (m, 6H), 3,70-4,18 (m, 5H), 4,80 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 5,04-5,15 (m, 1H), 5,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H). CL/EM: 532 (M+1).

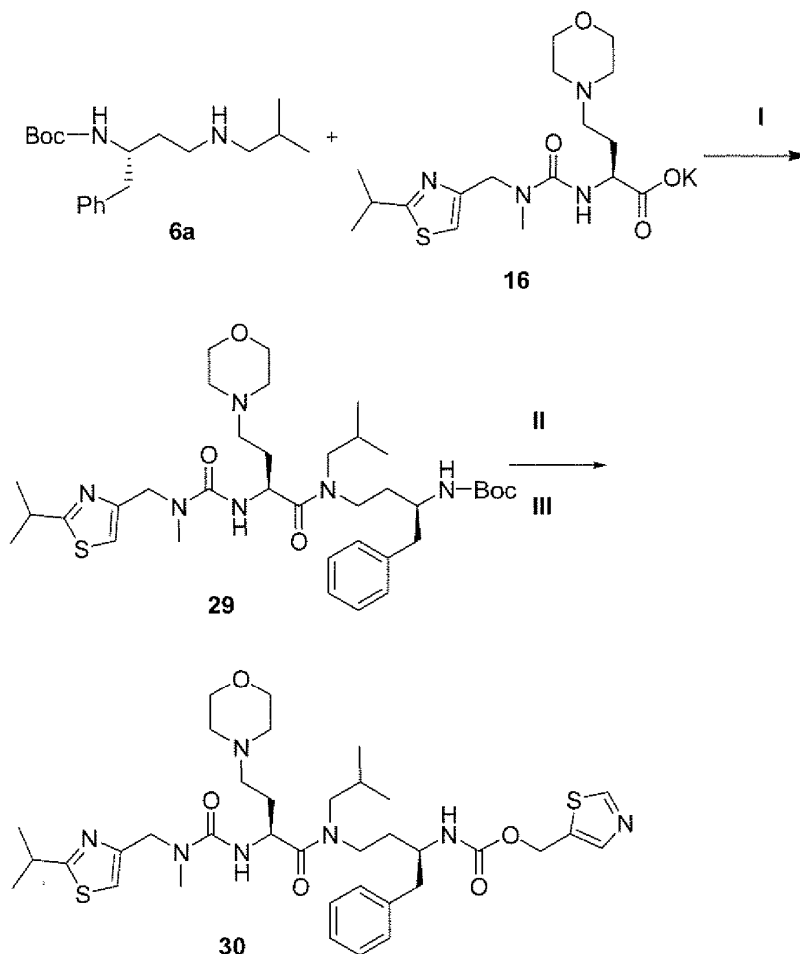
Esquema 8

Compuesto 20

A una suspensión del compuesto **25** (90 mg, 0,20^ommol) y éster tetrahidro-furan-3-ílico del éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido carbónico (46 mg, 0,20^ommol), preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos US 5585397, WO 94/05639 y WO96/33184, en acetonitrilo seco (3,0 ml), se le añadió trietilamina gota a gota (90,0 μ l, 0,64^ommol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando metanol al 5 % en diclorometano proporcionó el compuesto **28** (41 mg, 42 %) en forma de una espuma incolora.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,54-2,20 (m, 5H), 2,70-2,86 (m, 4H), 2,96-3,18 (m, 2H), 3,62-3,96 (m, 5H), 4,14 (s a, 2H), 4,72 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H). CL/EM: 490 (M+1).

Esquema 9



I. EDC, HOBt, TEA, DMF; II. HCl 4N en dioxano; III. compuesto 8, DMF, TEA

Ejemplo 29

- 5 Se mezcló la amina **6a** (1^ommol) con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,2 eq mol) y se añadió el Compuesto 12 (1 eq mol) disuelto en DMF anhidro (5 ml), y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 eq mol). La mezcla resultante se agitó durante 12-16 horas.

10 La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces seguida de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto **29** deseado (470 mg).

Ejemplo 30

- 15 El compuesto **29** (0,68^ommol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (5-10 ml) y se agitaron durante 45 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite resultante se redisolvió en DCM y se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en DMF anhidro (5 ml), se añadieron el compuesto 8 (1,1 eq mol) y TEA (3 eq mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

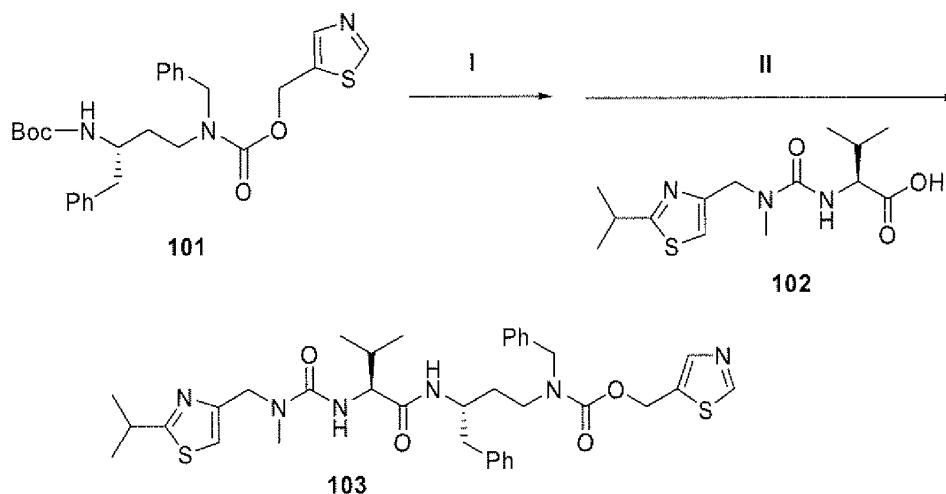
20 Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguidas de cinco veces con solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM), y después con HPLC C₁₈ preparativa, proporcionó el compuesto **30** (110 mg).

RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (m, 6H), 5,24 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,63 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,43 (m, 5H), 1,76 (m, 5H), 1,39 (m, 6H), 0,84 (m, 6H)

Espectro de masas (m/e): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 728,2, ($\text{M}-\text{H}+\text{HOAc}$) $^-$ 785,8.

5

Esquema 11



I. HCl 4N en dioxano; II. EDC-HCl, HOBt, DIPEA, DMF

Ejemplo 103

10 El compuesto (**101**) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agitaron durante 60 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con THF y se concentró a presión reducida. Una solución del compuesto **102** (1 eq mol) en DMF anhidro se añadió a la mezcla de reacción concentrada. Secuencialmente, se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,5 eq mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 eq mol) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos, se añadió diisopropiletilamina (2 eq mol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguida del lavado con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC C₁₈ preparativa para proporcionar el compuesto **103** deseado.

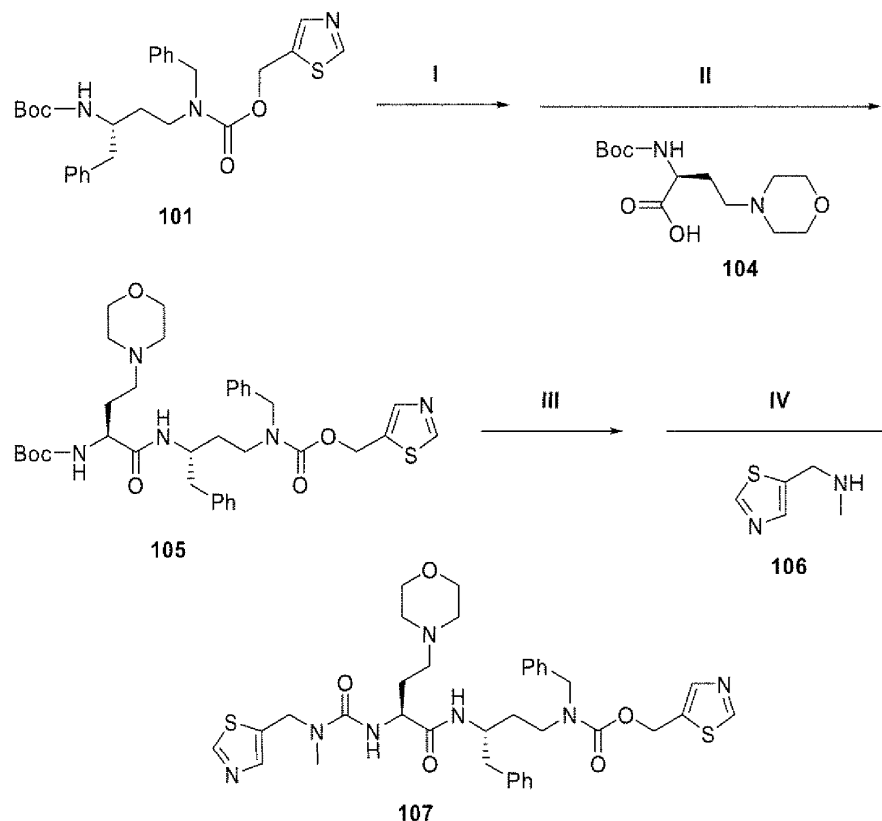
20

Ejemplo 103

RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20 (m, 11H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,47 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,83 (sa, 6H)

25 Espectro de masas (m/e): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 691,2, ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 689,2.

Esquema 12



I. HCl 4N en dioxano ; II. EDC, HOBt, TEA, DMF ; III. HCl 4N en dioxano ;
IV. CDI, DIPEA, DMF

Ejemplo 107

5 El Compuesto (101) (133 mg, 0,337 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se agitaron durante 60 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguida del lavado con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF anhidro (5 ml). Secuencialmente, se añadieron el compuesto 104 (116 mg, 0,404 mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (62 mg, 0,404 mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (60 ul, 0,404 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (94 ul, 0,674 mol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguida del lavado con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con columna CombiFlash (MeOH al 0-10 % en DCM) y después con HPLC C₁₈ preparativa para proporcionar el compuesto deseado (105, 84 mg, 0,126 mmol). El compuesto 105 se disolvió en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se agitaron durante 60 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguida del lavado con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF anhidro (5 ml) y, secuencialmente, se añadieron CDI (19 mg, 0,119 mmol) y DIPEA (34 ul, 0,198 mmol). Después de 16 horas, se añadieron CDI (19 mg, 0,119 mmol) y DIPEA (34 ul, 0,198 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron CDI (19 mg, 0,119 mmol) y DIPEA (34 ul, 0,198 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante 4 horas. Una solución de **106** en DMF anhidro (1 ml) se añadió a la reacción. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio dos veces, seguida del lavado con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC C₁₈ preparativa para proporcionar el compuesto deseado (107, 36 mg, 0,05 mmol).

30

Ejemplo 107

RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,98 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (m, 10H), 5,37 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,21 (sa, 1H), 4,04 (sa, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 1,78 (m, 4H) Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 720,3, (M-H)⁻ 718,2

Determinaciones de CI₅₀ para el citocromo P450 del hígado humanoMateriales y métodos generales

Se obtuvo fracción microsomal hepática humana agrupada ($n \geq 15$ donantes) de BD-Gentest (Woburn, MA), que también suministró hidroxiterfenadina, 4'-hidroxiclofenaco y el sistema de regeneración del NADPH. Se preparó ritonavir a partir de la solución oral comercial Norvir® (Laboratorios Abbott, Abbott Park, IL). Otros reactivos eran de Sigma-Aldrich (San Luis, MO) e incluían terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenaco y ácido mefenámico.

Las incubaciones se realizaron por duplicado en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, utilizando el sistema de regeneración de NADPH como se describe por el fabricante. Las concentraciones de proteína microsomal finales se habían determinado previamente para estar dentro del intervalo lineal para la actividad y dieron como resultado menos del 20 % de consumo de sustrato en el transcurso de la incubación. Las concentraciones de sustrato finales utilizadas fueron iguales a los valores de Km aparentes para las actividades determinadas en las mismas condiciones. Los inhibidores se disolvieron en DMSO y la concentración final de DMSO, tanto de los vehículos del sustrato como del inhibidor, fue del 1 % (v/v). Las incubaciones se realizaron a 37 °C con agitación y se iniciaron mediante la adición de sustrato. Después, las alícuotas se retiraron a 0, 7 y 15 minutos. Las muestras se inactivaron mediante el tratamiento con una mezcla de acetronitrilo, ácido fórmico, agua (94,8 %/0,2 %/5 %, v/v/v) que contenía patrón interno. La proteína precipitada se retiró mediante centrifugación a 3000 rpm durante 10 min y, después, las alícuotas del sobrenadante se sometieron a análisis CL-EM.

El sistema CL-EM consistía en una Waters Acquity UPLC, con un administrador de disolvente binario y un organizador de muestras y administrador de muestras refrigerados (8 °C), interconectada a un espectrómetro de masas en tándem Micromass Quattro Premier que funciona en modo de ionización por electronebulización. La columna era una Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2,1 × 50 mm, tamaño de poro de 1,7 μm. Las fases móviles consistían en mezclas de acetronitrilo, ácido fórmico y agua, siendo la composición de la fase móvil A 1 %/0,2 %/98,8 % (v/v/v) y siendo la de la fase móvil B 94,8 %/0,2 %/5 % (v/v/v). Los volúmenes de inyección eran de 5 μl y el caudal era de 0,8 ml/min. Las concentraciones de metabolitos se determinaron por referencia a las curvas de calibración generadas con analitos auténticos en las mismas condiciones que las incubaciones.

Los valores de CI₅₀ (la concentración de inhibidor que reduce la actividad de la CYP3A en un 50 %) se calcularon mediante regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism 4.0 y un modelo sigmoideal.

Ensayo de inhibición de la CYP3A

Las potencias de los compuestos como inhibidores de los citocromos P450 hepáticos humanos de la subfamilia CYP3A (en particular, la CYP3A4) se evaluaron utilizando la terfenadina oxidasa, con una actividad selectiva para la CYP3A bien caracterizada descrita en Ling, K.-H.J., et al. *Drug Metab. Dispos.* 23, 631-636, (1995) y Jurima-Romet, et al. *Drug Metab. Dispos.* 22, 849-857, (1994). Las concentraciones finales de proteína microsomal y de terfenadina sustrato fueron 0,25 mg/ml y 3 μM, respectivamente. Las reacciones metabólicas se finalizaron mediante el tratamiento con siete volúmenes de la solución de inactivación que contenía BRL 15572 0,1 μM como patrón interno. Se añadieron 8 volúmenes adicionales de agua antes de la centrifugación y las alícuotas del sobrenadante se retiraron para el análisis.

Para el análisis por CL-EM la elución cromatográfica se consiguió mediante una serie de gradientes lineales partiendo de B al 20 % y reteniéndolo durante 0,1 minutos, después aumentando a B al 80 % durante 1,5 minutos, reteniéndolo durante 0,4 minutos y después volviendo a las condiciones iniciales durante 0,05 min. El sistema se dejó reequilibrar durante al menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en el modo de ion positivo y el siguiente ([M+H]⁺) precursor/pares de iones del producto se controlaron y se cuantificaron utilizando el software MassLynx 4.0 (SP4, 525): hidroxiterfenadina 488,7/452,4, fexofenadina 502,7/466,4 y BRL 15572 407,5/209,1. La actividad terfenadina oxidasa se determinó a partir de la suma de los metabolitos hidroxiterfenadina y carboxiterfenadina (fexofenadina).

Ensayo de inhibición de la CYP2C9

Las potencias de los compuestos como inhibidores del CYP2C9 hepático humano se evaluaron utilizando diclofenaco 4'-hidroxilasa, con una actividad específica para esta enzima, como se describe en Leeman, T., et al. *Life Sci.* 52, 29-34, (1992). Las concentraciones finales de proteína microsomal y de diclofenaco sustrato fueron 0,08 mg/ml y 4 μM, respectivamente. Las reacciones metabólicas se finalizaron mediante el tratamiento con tres volúmenes de la solución de inactivación que contenía ácido mefenámico 1 μM como patrón interno. Después de la

centrifugación se añadieron 4 volúmenes adicionales de agua. Las alícuotas del sobrenadante se sometieron a análisis por CL-EM.

Para el análisis por CL-EM la elución cromatográfica se consiguió mediante una serie de gradientes lineales partiendo de B al 20 % y reteniéndolo durante 0,3 minutos, después aumentando a B al 99 % durante 1,2 minutos, reteniéndolo durante 0,5 minutos y después volviendo a las condiciones iniciales durante 0,25 min. El sistema se dejó reequilibrar durante al menos 0,25 minutos antes de la siguiente inyección. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en el modo de ion negativo y el siguiente ([M-H]⁻) precursor/pares de iones del producto se controlaron y se cuantificaron: 4'-hidroxi-diclofenaco 312,4/294,2 y ácido mefenámico 242,4/224,2.

10 **Ensayos biológicos utilizados para la caracterización de inhibidores de la proteasa del VIH** Ensayo enzimático de la proteasa del VIH-1 (K_i)

15 El ensayo se basa en la detección fluorimétrica de la escisión del hexapéptido sintético sustrato por la proteasa del VIH-1 en un tampón de reacción definido como se ha descrito inicialmente por M. V. Toth y G. R. Marshall, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990).

20 El ensayo empleó (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa del VIH-1 recombinante expresada en *E. coli* como la enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. N° H-2992). El tampón para esta reacción fue acetato de amonio 100 mM, pH 5,3, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminotetracético 1 mM, ditioneitol 1 mM y dimetilsulfóxido al 10 %.

25 Para determinar la constante de inhibición K_i, se prepararon una serie de soluciones que contenían una cantidad idéntica de la enzima (de 1 a 2,5 nM) y el inhibidor que se ensayaba a diferentes concentraciones en el tampón de reacción. Las soluciones se transfirieron posteriormente a una placa de 96 pocillos (190 µl cada uno) de color blanco y se preincubaron durante 15 min a 37 °C. El sustrato se solubilizó en dimetilsulfóxido al 100 % a una concentración de 800 µM y se añadieron 10 µl del sustrato 800 µM a cada pocillo para alcanzar una concentración final de sustrato de 40 µM. La cinética de reacción en tiempo real se midió a 37 °C utilizando un fluorímetro de placa de 96 pocillos Géminis (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ(Ex) = 330 nm y λ(Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor de K_i (en unidades de concentración picomolar) utilizando el programa Enzfitter (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) de acuerdo con un algoritmo para la inhibición competitiva de unión fuerte descrito por Ermolieff J., Lin X. y Tang J., *Biochemistry* 36, 12364 (1997).

35 Ensayo enzimático de la proteasa del VIH-1 (Cl₅₀)

40 Como en el ensayo de la K_i, anteriormente, el ensayo de la Cl₅₀ se basa en la detección fluorimétrica de la escisión del hexapéptido sintético sustrato por la proteasa del VIH-1 en un tampón de reacción definido como se ha descrito inicialmente por M. V. Toth y G. R. Marshall, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990).

45 El ensayo empleó (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como el sustrato y proteasa del VIH-1 recombinante expresada en *E. coli* como la enzima. Ambos reactivos fueron suministrados por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. N° H-2992 y H-9040, respectivamente). El tampón para esta reacción fue acetato de amonio 100 mM, pH 5,5, cloruro de sodio 1 M, ácido etilendiaminotetracético 1 mM, ditioneitol 1 mM y dimetilsulfóxido al 10 %.

50 Para determinar el valor de Cl₅₀, se transfirieron 170 µl de tampón de reacción a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos de color blanco. Se preparó una serie de diluciones con factor de dilución 3 en DMSO del inhibidor que se ensayaba y se transfirieron 10 µl de las diluciones resultantes a los pocillos de la placa de microtitulación. Se añadieron 10 µl de una solución madre de enzima 20-50 nM en tampón de reacción a cada pocillo de la placa de 96 pocillos para proporcionar una concentración final de enzima de 1-2,5 nM. Después, las placas se preincubaron durante 10 minutos a 37 °C. El sustrato se solubilizó en dimetilsulfóxido al 100 % a una concentración de 400 µM y se añadieron 10 µl del sustrato 400 µM a cada pocillo para alcanzar una concentración final de sustrato de 20 µM. La cinética de reacción en tiempo real se midió utilizando un fluorímetro de placa de 96 pocillos Géminis (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ(Ex) = 330 nm y λ(Em) = 420 nm. Se determinaron las velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y se calculó el valor de Cl₅₀ (en unidades de concentración nanomolar) utilizando el software GraphPad Prism™ para ajustarlo a las curvas de regresión no lineal.

60 Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 (CE₅₀)

65 El ensayo se basa en la cuantificación del efecto citopático asociado al VIH-1 mediante una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas por el virus en presencia o ausencia de los inhibidores ensayados. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfopenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) que se convierte, solo en las células intactas, en un producto con características de absorción específicas como se describe por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker

RH y Boyd MR, *J. Natl. Cancer Inst.* 81,577 (1989).

Se infectaron células MT2 (NIH AIDS Reagent Program, Cat N° 237), mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 5 % y antibióticos, con la cepa IIB del VIH-1 de tipo silvestre (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37 °C utilizando el inóculo del virus correspondiente a una multiplicidad de infección igual a 0,01. Las células infectadas en los medios de cultivo se distribuyeron en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo) y se incubaron en la presencia de un conjunto de soluciones que contenían diluciones en serie con factor de dilución 5 del inhibidor ensayado (100 µl/pocillo) durante 5 días a 37 °C. También se distribuyeron muestras con células de control infectadas no tratadas e infectadas simuladamente a la placa de 96 pocillos y se incubaron en las mismas condiciones.

Para determinar la actividad antiviral de los inhibidores ensayados, una solución de XTT sustrato (6 ml por placa de ensayo) en una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 se calentó en un baño de agua durante 5 min a 55 °C antes de que se añadieran 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/mL) por 6 ml de solución de XTT. Después de retirar 100 µl del medio de cada pocillo de la placa de ensayo, se añadieron 100 µl de la solución de XTT sustrato a cada pocillo. Las células y la solución de XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 min en una incubadora de CO₂. Para inactivar el virus, se añadieron 20 µl de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. La viabilidad, como se determina por la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantificó espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y la concentración eficaz al cincuenta por ciento (CE₅₀) se calculó como la concentración del compuesto que efectuó un aumento en el porcentaje de la producción de metabolitos de XTT en las células infectadas, tratadas con el compuesto, del 50 % del producido por las células no infectadas, libres del compuesto.

25 Ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 (CE₅₀) en presencia de suero humano al 40 % proteínas de suero humano

Este ensayo es casi idéntico al ensayo de cultivo celular anti-VIH-1 descrito anteriormente, excepto por que la infección se realizó en presencia o ausencia de suero humano al 40 % (Cambrex 14-498E varón tipo AB) o proteínas del suero humano (α-glicoproteína ácida humana, Sigma G-9885; albúmina sérica humana, Sigma A1653, 96-99 %) en una concentración fisiológica. La muerte celular inducida por el VIH-1 se determinó como se ha descrito anteriormente, excepto por que las células infectadas distribuidas en la placa de 96 pocillos se incubaron en suero humano al 80 % (doble concentración) o en α-glicoproteína ácida humana 2 mg/ml + ASH 70 mg/ml (doble concentración) en lugar de en medios de cultivo.

35 Ensayo de cultivo celular de citotoxicidad (CC₅₀)

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos ensayados utilizando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) como se describe por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, *J. Natl. Cancer Inst.* 81,577 (1989). Este ensayo es casi idéntico al ensayo anterior descrito (ensayo de cultivo celular anti-VIH-1), excepto por que las células no se infectaron. La muerte celular inducida por el compuesto (o la reducción del crecimiento) se determinó como se ha descrito anteriormente.

Se distribuyeron células MT-2, mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino al 5 % y antibióticos, en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo) y se incubaron en presencia o ausencia de diluciones en serie con factor de dilución 5 del inhibidor ensayado (100 µl/pocillo) durante 5 días a 37 °C. Los controles incluían células infectadas no tratadas y células infectadas protegidos por P4405 1 µM (podofilotoxina, Sigma Cat N° P4405).

Para determinar la citotoxicidad, una solución de XTT sustrato (6 ml por placa de ensayo) en una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 se calentó en un baño de agua durante 5 min a 55 °C antes de que se añadieran 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución de XTT. Después de retirar 100 µl del medio de cada pocillo de la placa de ensayo, se añadieron 100 µl de la solución de XTT sustrato a cada pocillo. Las células y la solución de XTT se incubaron a 37 °C durante 45 a 60 min en una incubadora de CO₂. Para inactivar el virus, se añadieron 20 µl de Triton X-100 al 2 % a cada pocillo. La viabilidad, como se determina por la cantidad de metabolitos de XTT producidos, se cuantifica espectrofotométricamente por la absorbancia a 450 nm (con sustracción de la absorbancia de fondo a 650 nm). Los datos del ensayo se expresaron como el porcentaje de absorbancia con respecto al control no tratado y la concentración citotóxica al cincuenta por ciento (CC₅₀) se calculó como la concentración del compuesto que efectuó un aumento en el porcentaje de crecimiento celular en las células tratadas con el compuesto del 50 % del crecimiento celular proporcionado por las células no infectadas, libres del compuesto.

Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos demuestran que los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición de la CYP450 3A4 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4700 nM y una actividad de inhibición de la CYP450 2C9 en un intervalo representado por una CI₅₀ de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4200 nM. La Tabla

20 muestra la actividad de los ejemplos representativos de los compuestos de la invención frente a la CYP450 3A4, donde la categoría A representa las CI_{50} entre 100 y 200 nM, la categoría B representa las CI_{50} entre 201 y 500 nM y la categoría C representa las CI_{50} entre 501 y 1000 nM.

5

Tabla 20: Actividad contra la CYP450 3A4

Ejemplo	CI_{50} contra la CYP450 3A4
18	A
19	A
20	B
21	B
30	A
27	B
28	C
103	A
107	A

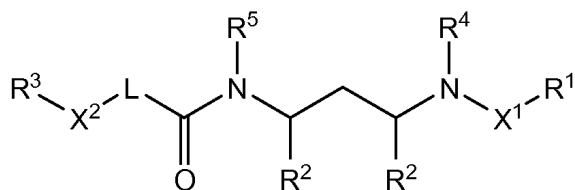
Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos demuestran que los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención pueden tener una actividad de inhibición de la proteasa en un intervalo representado por la CE_{50} contra el VIH de aproximadamente 140 nM a más de aproximadamente 1000 nM.

10 Los datos experimentales basados en los Ejemplos representativos tienen una actividad de inhibición de la CYP450 3A4 en un intervalo representado por una IC_{50} menor o igual a aproximadamente 150 nM, una actividad de inhibición de la CYP450 2C9 en un intervalo representado por una IC_{50} de aproximadamente 1000-10.000 nM y una actividad de inhibición de la proteasa en un intervalo representado por la CE_{50} contra el VIH mayor que aproximadamente 20.000 nM.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

5

o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,

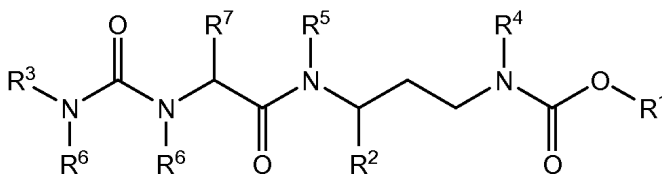
- 10 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-O-, -S(O)- y -S(O₂)-, -C(O)NR⁶-;
 X² se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NR⁶-C(O)-NR⁶-, -OC(O)NR⁶-, -NR⁶- y -NR⁶C(O)O-;
 L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace covalente, alquileo y -CHR⁷-;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano,
 heteroarilalquilo no sustituido, en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo y heteroarilalquilo sustituido,
 en donde la porción heteroarilo del mismo es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano; un R² es bencilo no
 sustituido y el otro R² es H o alquilo;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]furanilo no sustituido; tetrahidrofuranilo
 no sustituido; tiazolilo no sustituido, tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
 20 que consiste en alquilo, alquilo sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano; tiazolilmetilo no sustituido y
 tiazolilmetilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo
 sustituido, halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano; R⁴ es H o alquilo;
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo y bencilo sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, bencilo, alcoxi, benciloxi, -O-CH₂-piridilo,
 25 halo, hidroxilo, amino, haloalquilo y ciano;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo; y
 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido y heterociclilalquilo;
 en donde cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo y
 heteroarilalquilo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está sin sustituir o sustituido.

30

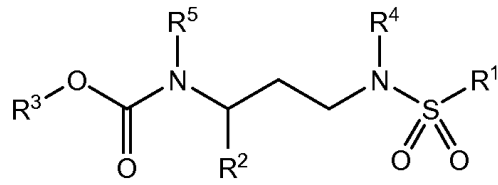
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X¹ es -C(O)-O- o -S(O₂)-.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde -L-X²- es -CHR⁷-NR⁶-C(O)-NR⁶- u -O-.

35 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de Fórmula II o de Fórmula III,

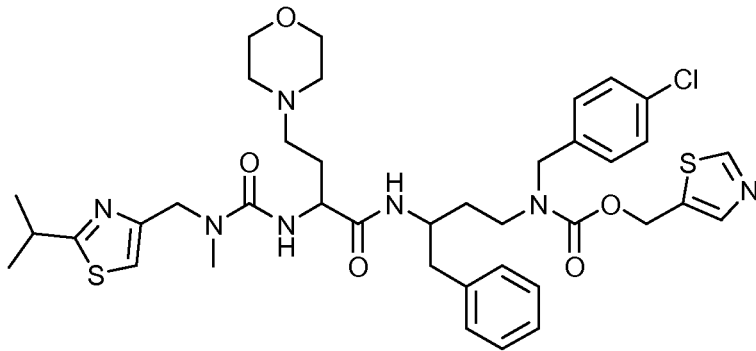
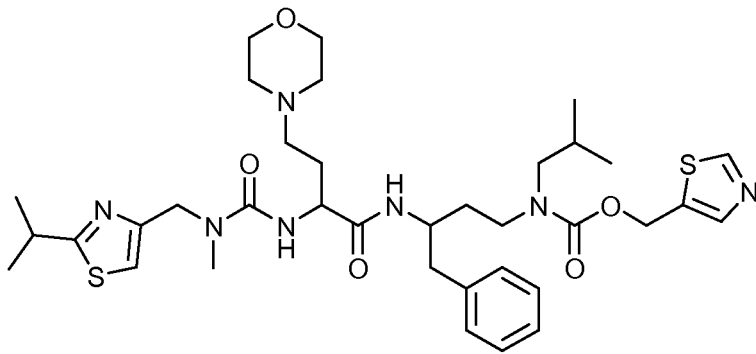
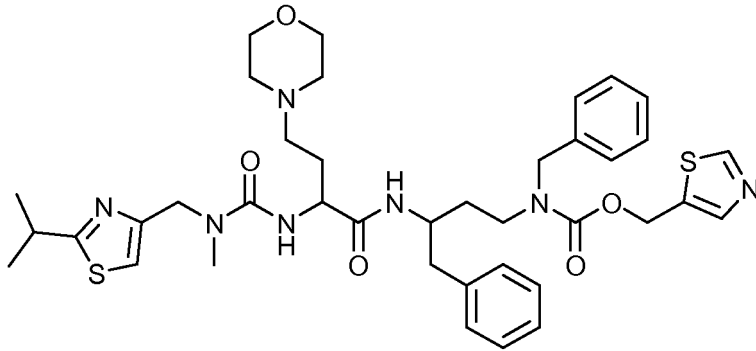


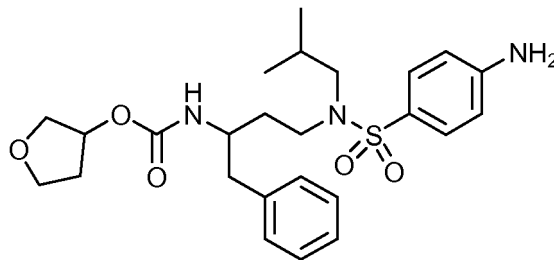
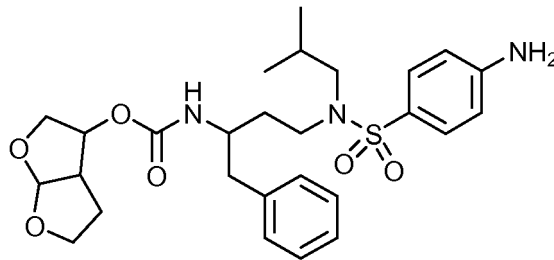
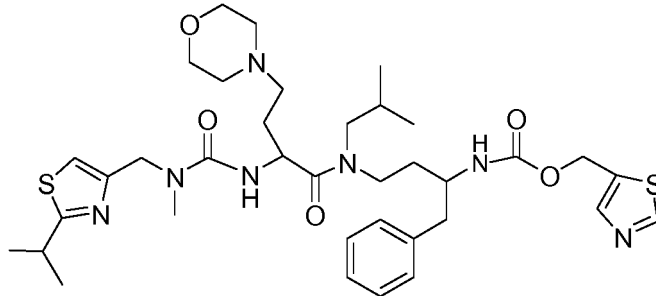
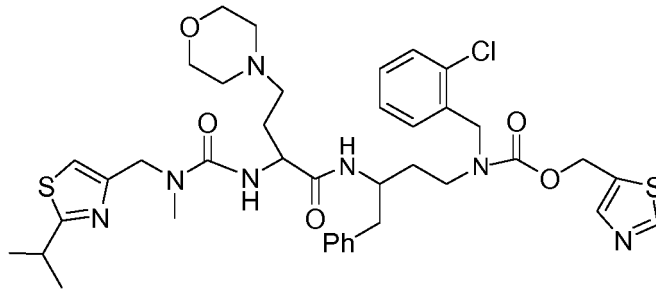
Fórmula II



Fórmula III

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R¹ de la Fórmula II es tiazolilmetilo no sustituido o sustituido.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R⁷ es heterociclilalquilo no sustituido o sustituido.
7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R¹ de la Fórmula III es fenilo sustituido o no sustituido.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 10





5

o
sales, solvatos, ésteres y/o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables de la misma y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

15 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

20 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde al menos un agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores del CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, otros fármacos para el tratamiento del VHC y combinaciones
25 de los mismos.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde:

- (1) dichos inhibidores de la proteasa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;
- (2) dichos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806;
- (3) dichos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovodina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);
- (4) dichos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en tenofovir y adefovir;
- (5) dichos inhibidores de la integrasa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, elvitegravir, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011;
- (6) dichos inhibidores de la gp41 se seleccionan entre el grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M y TRI-1144;
- (7) dicho inhibidor del CXCR4 es AMD-070;
- (8) dicho inhibidor de la entrada es SP01A;
- (9) dicho inhibidor de la gp120 es BMS-488043 o BlockAide/CR;
- (10) dicho inhibidor de la G6PD y de la NADH-oxidasasa es immunitin;
- (11) dichos inhibidores del CCR5 se seleccionan entre el grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;
- (12) dichos otros fármacos para el tratamiento del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040);
- (13) dichos interferones se seleccionan entre el grupo que consiste en IFN α -2b pegilado, IFN α -2a pegilado, IFN α -2b, IFN α -2a, IFN α consenso (infergen), ferón, reaferrón, intermax alfa, IFN α -beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferon, Rebif, interferón alfa oral, IFN α -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado;
- (14) dichos análogos de ribavirina se seleccionan entre el grupo que consiste en rebetol, copegus y viramidina (taribavirin);
- (15) dichos inhibidores de la polimerasa NS5B se seleccionan entre el grupo que consiste en NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433;
- (16) dichos inhibidores de la proteasa NS3 se seleccionan entre el grupo que consiste en SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 e ITMN-191;
- (17) dichos inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 se seleccionan entre el grupo que consiste en MX-3253 (celgosivir) y UT-231B;
- (18) dichos hepatoprotectores se seleccionan entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451 y MitoQ;
- (19) dichos inhibidores no nucleósidos del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831 y A-689; y
- (20) dichos otros fármacos para el tratamiento del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide y VX-497 (merimepodib).

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la mejora de la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, el aumento del nivel en plasma sanguíneo de un fármaco que es metabolizado por la citocromo P450 monooxigenasa, la inhibición de la citocromo P450 monooxigenasa, el tratamiento de una infección por VIH o el tratamiento de una infección por VHC en un paciente.

14. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 13, en donde un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 se utiliza en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la

gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, inhibidores del CCR5, otros fármacos para el tratamiento del VIH, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la polimerasa NS5B, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros medicamentos para el tratamiento del VHC y mezclas de los mismos.

5

15. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 14, en donde:

- (1) dichos inhibidores de la proteasa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;
- (2) dichos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806;
- (3) dichos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);
- (4) dichos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en tenofovir y adefovir;
- (5) dichos inhibidores de la integrasa del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, elvitegravir, MK-0518 (raltegravir), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011;
- (6) dichos inhibidores de la gp41 se seleccionan entre el grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M y TRI-1144;
- (7) dicho inhibidor del CXCR4 es AMD-070;
- (8) dicho inhibidor de la entrada es SP01A;
- (9) dicho inhibidor de la gp120 es BMS-488043 o BlockAide/CR;
- (10) dicho inhibidor de la G6PD y de la NADH-oxidasa es inmunitin;
- (11) dichos inhibidores del CCR5 se seleccionan entre el grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;
- (12) dichos otros fármacos para el tratamiento del VIH se seleccionan entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040);
- (13) dichos interferones se seleccionan entre el grupo que consiste en IFNr-alfa 2b pegilado, IFNr-alfa 2a pegilado, IFNr-alfa 2b, IFNr-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax alfa, IFNr-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Albuferon, Rebif, interferón alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen e IFN-beta pegilado;
- (14) dichos análogos de ribavirina se seleccionan entre el grupo que consiste en rebetol, copegus y viramidina (taribavirin);
- (15) dichos inhibidores de la polimerasa NS5B se seleccionan entre el grupo que consiste en NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 y GSK625433;
- (16) dichos inhibidores de la proteasa NS3 se seleccionan entre el grupo que consiste en SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 e ITMN-191;
- (17) dichos inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 se seleccionan entre el grupo que consiste en MX-3253 (celgosivir) y UT-231B;
- (18) dichos hepatoprotectores se seleccionan entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451 y MitoQ;
- (19) dichos inhibidores no nucleósidos del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de la fenilalanina, A-831 y A-689; y
- (20) dichos otros fármacos para el tratamiento del VHC se seleccionan entre el grupo que consiste en zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide y VX-497 (merimepodib).

60